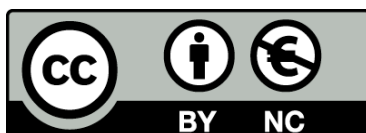




UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

Alquenos altamente piramidalizados funcionalizados: generación, transformaciones y estudios relacionados

M^a Rosa Muñoz Blasco



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0. Spain License.**

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
Facultad de Farmacia
Departamento de Farmacología y Química Terapéutica

ALQUENOS ALTAMENTE PIRAMIDALIZADOS
FUNCIONALIZADOS:
GENERACIÓN, TRANSFORMACIONES Y ESTUDIOS
RELACIONADOS

M^a ROSA MUÑOZ BLASCO

2006

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
Facultad de Farmacia
Departamento de Farmacología y Química Terapéutica

Programa de Doctorado en Química Orgánica y Farmacéutica
Bienio 2001-2003

ALQUENOS ALTAMENTE PIRAMIDALIZADOS
FUNCIONALIZADOS:
GENERACIÓN, TRANSFORMACIONES Y ESTUDIOS
RELACIONADOS

Memoria presentada por M^a Rosa Muñoz Blasco
para optar al título de Doctor por la Universidad de Barcelona

Directores:

Dr. Pelayo Camps García

Dr. Santiago Vázquez Cruz

Doctorando:

M^a Rosa Muñoz Blasco

M^a ROSA MUÑOZ BLASCO

2006

Difusión de resultados:

Parte del trabajo descrito en esta memoria ha dado lugar hasta el momento a las siguientes publicaciones y comunicaciones en congresos:

PUBLICACIONES

1. C. Ayats, P. Camps, M. D. Duque, M. Font-Bardia, M. R. Muñoz, X. Solans, S. Vázquez, "Alternative syntheses of the new D_{2d} symmetric tetramethyl tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane-1,3,5,7-tetracarboxylate", *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8715-8718.
2. P. Camps, M. R. Muñoz, S. Vázquez, "Generation and reactions of two new functionalized tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-ene derivatives", *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1945-1948.
3. C. Ayats, P. Camps, M. Font-Bardia, M. R. Muñoz, X. Solans, S. Vázquez, "Alternative syntheses of the D_{2d} symmetric 1,3,5,7-tetraiodotricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane", *Tetrahedron* **2006**, 62, 7436-7444.
4. P. Camps, M. R. Muñoz, S. Vázquez, "Generation and trapping of tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-ene derivatives containing carbonyl functionalities", *Tetrahedron* **2006**, 62, 7645-7652.

CONGRESOS

1. S. Vázquez, C. Ayats, P. Camps, J. A. Fernández, M. R. Muñoz, "Synthetic and Theoretical Studies on Highly Pyramidalized Alkenes as a Tool for the Convergent Synthesis of Polycyclic Compounds", (Póster A-100), Kommpa Centenary Symposium, Espoo (Finlandia), 2003.
2. M. R. Muñoz, C. Ayats, P. Camps, M. D. Duque, S. Vázquez, "Síntesis de compuestos policíclicos de interés teórico", (Comunicación Oral), 13 Journées Franco-Espagnoles de Chimie Organique, Carry-le-Rouet (Francia), Mayo 2004.

3. P. Camps, S. Vázquez, X. Pujol, M. R. Muñoz, J. A. Fernández, C. Ayats, "Highly Pyramidalized Alkenes: Generation, Reactivity and Applications", 5th Spanish Italian Symposium on Organic Chemistry (SISOC-5), (conferencia, p 49), Santiago de Compostela (España), 2004.
4. C. Ayats, P. Camps, M. D. Duque, M. R. Muñoz, X. Pujol, S. Vázquez, "Síntesis y reactividad de derivados del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano (bisoradamantano)", I Symposium de Investigadores Jóvenes RSEQ-Sigma-Aldrich, (Comunicación Oral), Madrid (España), 2004.
5. C. Ayats, P. Camps, M. R. Muñoz, S. Vázquez, "Generation of 1,3-dehydrobisoradamantane", 14th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-14), (Póster, p. 432), Helsinki (Finlandia), Julio 2005.
6. S. Vázquez, P. Camps, P.; Muñoz, M. R.; "Generation and reactions of new functionalized tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-ene derivatives", 14th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-14), (Póster, p. 221), Helsinki (Finlandia), Julio 2005.
7. P. Camps, J. A. Fernández, M. R. Muñoz, S. Vázquez, "Alquens piramidaltzats: Intermedis cap a la síntesi de compostos policíclics complexos", 4^a Trobada de Joves Investigadors del Països Catalans, (Comunicación Oral, p. 48), Lleida (España), Enero 2006.
8. S. Vázquez, P. Camps, M. R. Muñoz, "Generation and Trapping of tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-ene derivatives containing carbonyl functionalities", International Conference on Organic Synthesis (BOS 2006), (Póster, PO-108), Tallin (Estonia), Julio 2006.

Me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que de algún modo han ayudado a la realización de esta Tesis:

Al Dr. Pelayo Camps García, Catedrático de la Unidad de Química Farmacéutica por acogirme en su grupo de investigación en momentos de 'vacas flacas', por contagiar su entusiasmo por la química y por estar siempre ahí disponible para cualquier duda.

Al Dr. Santiago Vázquez Cruz, Profesor Agregado del Departamento de Farmacología y Química Terapéutica por enseñarme una manera diferente de trabajo, por sus largas conversaciones tanto científicas como de la vida y como no, por esas horas de la comida (no era lo mismo en tu ausencia).

Al Dr. Diego Muñoz-Torrero López-Ibarra, Profesor Titular del Departamento de Farmacología y Química Terapéutica por su meticulosa forma de trabajo, por recordar constantemente el uso de la 'diadema' (ya es mala suerte que siempre que entraras las llevara de diadema!!!) y por sus consejos.

Al Profesor Miquel A. Pericàs y al Dr. Lluís Solà, del Institut Català d'Investigació Química (ICIQ, Tarragona) por la realización de los estudios de DSC.

Al personal de los Serveis Científico-Tècnics:

A la Dra. Asunción Marín por la realización de los espectros de masas, su amable ayuda y sobre todo, por esas muestras urgentes que de vez en cuando ha realizado.

A las Dras. Ana Linares, Victoria Muñoz-Torrero y M^a Antonia Molins por la realización de los espectros de RMN y su amable ayuda en todo momento.

Al Profesor Xavier Solans y la Dra. Mercè Font-Bardia por la realización de los espectros de rayos-X.

A la Sra. Pilar Domènech del Servei de Microanàlisi del CSIC de Barcelona por la realización de los análisis elementales.

A Manolita, por preocuparse de nosotros, por su constante apoyo, por tener siempre palabras de ánimo, por su alegría contagiosa,... aunque suene ya a un tópico: Manolita, de mayor quiero ser como tu!! Quiero llegar a tu edad con esa energía y vitalidad.

A la Sra. Rita por cuidar cada día de nosotros y el departamento, y sobretodo por sus 'buenos días!' y su conversación.

A Javier, por ahorrarnos tantos viajes y por ayudarnos con aquellos pequeños detalles que ayudan al buen funcionamiento diario del laboratorio.

Como no! A mis compañeros de fatigas a treinta y pico grados a la sombra en verano, compañeros de cursos, de risas a diario en la mesa,... A Elena que nos ha enseñado a casi todos el funcionamiento del laboratorio; a Ivana por su apoyo aunque ahora sea desde un poquito lejos...; a Xavi por sus *post-it* silenciosos; a Laura por hacer más corto el camino a primera hora de la mañana desde Sants; a Jose por compartir su vitrina conmigo y su peculiar humor; a C. Ayats por esa compañía casi diaria hasta última, ultimísima hora; a Loli por su risa y ser semi-equipo; a Michele por ser peculiar y diferente; a Francesca, por sus risas y su alegría; a Jordi (Rull, T. Rull)

por su *seriedad*; a C. Galdeano, 'el poeta', por ser especial (a pesar de ser de los últimos en llegar parece llevar toda la vida en el lab!) y a Tania, por sus visitas. A todos los trabajos prácticos que han estado en el laboratorio los meses de verano y en especial a Nuria Calaf y Elisabeth Ruiz por su colaboración en la síntesis. A Eva por los '*piensa*' aunque ya no estamos tan cerca y a Francesc por tener siempre la frase adecuada.

A mis amigos de siempre, que me han apoyado y han dado ánimos en los momentos más bajos.

A los Dres. Prous por brindarme la oportunidad de trabajar en su proyecto y su confianza en mi. A mis compañeros del trabajo por recibirme tan calurosamente.

Muy especialmente quisiera agradecer el cariño y apoyo constante de mi familia: a mi madre por su ternura, su constante dedicación y comprensión, sólo una madre puede aguantar estóicamente esos rollos químicos que te he metido alguna vez!; a mi padre, por su especial ternura, por ser ejemplo de dedicación al trabajo y por enseñarme que si haces lo que te gusta no importa el tiempo dedicado; a mi hermano, por sus consejos y apoyo y a mi abuela Vicenta por cuidar siempre de nosotros.

A la familia Muñoz-Albarracín por su constante cariño, apoyo e ilusión.

Por último, agradecer a Jose tantas cosas... por compartir todos estos años, por su apoyo constante en los malos momentos (desgraciadamente han habido unos cuantos), por compartir esta ilusión y experiencia,... y por la nueva etapa que estamos a punto de empezar.

*Dedico esta Tesis Doctoral a mi padre,
ejemplo de esfuerzo y dedicación.*

Con cariño de 'tu aprendiz'.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	19
PARTE TEÓRICA	23
1. OBTENCIÓN DE PRECURSORES DE ALQUENOS PIRAMIDALIZADOS.	25
1.1. Formación del esqueleto bisnoradamantánico.	25
1.2. Obtención de 3,7-(2,2'-bifenilen)tríciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dicarboxilato de dimetilo, 106	30
1.3. Obtención de 1,5-(2,2'-bifenilen)-3,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 76	42
1.4. Obtención de 1,3,5,7-tetrayodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 77 y 3,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dicarboxilato de dimetilo, 82	49
1.5. Obtención de 3,7-diiodo-1,5-[isopropilidenbis(oximetilen)]tríciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 78 y 1,5-oxidimetilen-3,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 79	52
1.6. Obtención de 3,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dicarboximida, 80 y <i>N</i> -metil-3,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dicarboximida, 81	54
1.7. Obtención de 1,5-sulfonildioxi-3,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 83	56
2. GENERACIÓN, ATRAPADO Y DIMERIZACIÓN DE ALQUENOS PIRAMIDALIZADOS.	59
2.1. Generación y atrapado de alquenos piramidalizados.	59
2.1.1. Generación y atrapado de 3,7-(2,2'-bifenilen)tríciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]oct-1(5)-eno, 145	60
2.1.2. Generación y atrapado de 3,7-[isopropilidenbis(oximetilen)]tríciclo[3.3.0.0 ^{3,7}] oct-1(5)-eno, 134 y 3,7-oxidimetilentríciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]oct-1(5)-eno, 135	63
2.1.3. Generación y atrapado de triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]oct-3(7)-eno-1,5-dicarboxilato de dimetilo, 152 , y de <i>N</i> -metiltríciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]oct-3(7)-eno-1,5-dicarboximida, 153	64
2.1.3.a. Generación y atrapado de triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]oct-3(7)-eno-1,5-dicarboxilato de dimetilo, 152	64

2.1.3.b. Generación y atrapado de <i>N</i> -metiltriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]oct-3(7)-eno-1,5-dicarboximida, 153	66
2.1.4. Generación y atrapado de 1,5-sulfonildioxitriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]oct-3(7)-eno, 156	67
2.2. Dimerización de alquenos piramidalizados.	70
2.2.1. Intentos de generación y dimerización de 3,7-(2,2'-bifenilén)triciclo [3.3.0.0 ^{3,7}]oct-1(5)-eno, 145	70
2.2.2. Generación y dimerización de 3,7-isopropilidenbis(oximetilén)triciclo [3.3.0.0 ^{3,7}]oct-1(5)-eno, 134	81
2.2.3. Generación y dimerización de 3,7-oxidimetiléntriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]oct-1(5)-eno, 135	82
2.2.4. Intentos de generación y dimerización de triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]oct-3(7)-eno-1,5-dicarboxilato de dimetilo, 152	83
2.2.5. Intentos de generación y dimerización del ácido triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]oct-3(7)eno-1,5-dicarboxílico, 183	84
2.2.6. Intentos de generación y dimerización de triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]oct-3(7)-eno-1,5-dicarboximida, 191	86
2.2.7. Ensayos de generación y dimerización de <i>N</i> -metiltriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]oct-3(7)-eno-1,5-dicarboximida, 153	88
2.2.8. Ensayos de generación y dimerización de 1,5-sulfonildioxitriciclo [3.3.0.0 ^{3,7}]oct-3(7)-eno, 156	92
2.3. Cálculos teóricos de los alquenos piramidalizados de interés.	93
3. TRANSFORMACIONES CON LOS DÍMEROS 180 y 181	95
3.1. Antecedentes.	98
3.2. Transformaciones a partir del dieno 181	103
3.3. Transformaciones a partir del dieno 180	107
4. ESTUDIOS TEÓRICOS Y EXPERIMENTALES DE LAS RETROCICLOADICIONES [2+2] DE LOS DERIVADOS CICLOBUTÁNICOS 136, 137 Y 204	111
4.1. Estudio por RMN de ¹ H de la conversión de 137 a 181	111
4.2. Estudio teórico de la retrocicloadición [2+2] de 137 a 181	114
4.3. Estudio experimental de la conversión de 136 a 180	119

4.3.1. Estudio por RMN de ^1H .	119
4.3.2. Estudio por DSC.	121
4.4. Estudio teórico de la conversión de 136 a 180 .	125
4.5. Estudio experimental de la conversión de 204 en 205 .	128
4.5.1. Estudio por RMN de ^1H .	128
4.5.2. Estudio por DSC.	130
4.6. Estudio teórico de la conversión de 204 a 205 .	132
5. ASIGNACIÓN ESPECTROSCÓPICA DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS.	135
5.1. Asignación espectroscópica de 1,5-(2,2'-bifenilen)-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}] octano, 76 .	135
5.2. Asignación espectroscópica de 1,8-difenil-15-oxahexaciclo [6.6.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .0 ^{2,7} .0 ^{9,14}]heptadeca-9,11,13-trieno-4,5-dicarboxilato de dimetilo, 154 .	142
5.3. Asignación espectroscópica de los compuestos 181 y 218 .	150
5.4. Asignación espectroscópica de 4,5:10,11-bis(oxidimetilen)-2,8-diyodohehexaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11} .0 ^{1,7}]hexadecano, 219 , y 2,8-dibromo-4,5:10,11-bis(oxidimetilen)hexaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11} .0 ^{1,7}]hexadecano, 220 .	151
5.5. Asignación espectroscópica de 204 y 205 .	157
5.6. Asignación espectroscópica de los compuestos 136 y 180 .	158
PARTE EXPERIMENTAL	165
Datos generales.	167
Capítulo 1.	
- Obtención de 1,5-(2,2'-bifenilen)-3,7-dihidroxi- <i>cis</i> -biciclo[3.3.0]octa-2,6-dieno-2,4- <i>exo</i> ,6,8- <i>exo</i> -tetracarboxilato de tetrametilo, 222 .	171
- Obtención de 1,5-(2,2'-bifenilen)- <i>cis</i> -biciclo[3.3.0]octano-3,7-diona, 100 .	172
- Obtención de 1,5-(2,2'-bifenilen)- <i>cis</i> -biciclo[3.3.0]octano-3,7-diona bishidrazona, 111 .	173
- Obtención de una mezcla de 1,5-(2,2'-bifenilen)-3,7-diyodo- <i>cis</i> -biciclo[3.3.0]octa-2,6-dieno, <i>anti</i>-112 y 1,5-(2,2'-bifenilen)-3,7-diyodo- <i>cis</i> -biciclo[3.3.0]octa-2,7-dieno, <i>sin</i>-112 .	175

- Obtención de la mezcla de 1,5-(2,2'-bifenilen)- <i>cis</i> -biciclo[3.3.0]octa-2,7-dieno-3,7-dicarboxilato de dimetilo, <i>sin</i>-114 y 1,5-(2,2'-bifenilen)- <i>cis</i> -biciclo[3.3.0]octa-2,6-dieno-3,7-dicarboxilato de dimetilo, <i>anti</i>-114 .	178
- Obtención de 3- <i>endo</i> ,7- <i>endo</i> -1,5-(2,2'-bifenilen)- <i>cis</i> -biciclo[3.3.0]octano-3,7-dicarboxilato de dimetilo, 105 .	181
- Obtención de <i>N</i> -nitroso- <i>N</i> -metilurea.	183
- Obtención de 3- <i>endo</i> ,7- <i>exo</i> - y 3- <i>exo</i> ,7- <i>exo</i> -1,5-(2,2'-bifenilen)- <i>cis</i> -biciclo[3.3.0]octano-3,7-dicarboxilato de dimetilo, 105 .	184
- Obtención de 3,7-(2,2'-bifenilen)triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dicarboxilato de dimetilo, 106 .	188
- Obtención del ácido 3,7-(2,2'-bifenilen)triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico, 120 .	190
- Obtención del anhídrido del ácido 3,7-(2,2'-bifenilen)triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico, 121 .	192
- Obtención del ácido 3,7-(2,2'-bifenilen)-5-(metoxycarbonil)triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1-carboxílico, 122 .	194
- Obtención del ácido 3,7-(2,2'-bifenilen)-5-(<i>n</i> -butoxicarbonil)triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1-carboxílico, 125 .	196
- Obtención de 3,7-(2,2'-bifenilen)-5-yodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1-carboxilato de metilo, 123 .	198
- Obtención de 3,7-(2,2'-bifenilen)-5-yodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1-carboxilato de butilo, 126 .	200
- Obtención del ácido 3,7-(2,2'-bifenilen)-5-yodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1-carboxílico, 124 .	202
a) Por hidrólisis de 3,7-(2,2'-bifenilen)-5-yodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1-carboxilato de metilo, 123 .	202
b) Por hidrólisis de 3,7-(2,2'-bifenilen)-5-yodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1-carboxilato de butilo, 126 .	203
- Obtención de 1,5-(2,2'-bifenilen)-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 76 .	205
a) Por yododescarboxilación del ácido 3,7-(2,2'-bifenilen)-5-yodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1-carboxílico, 124 .	205
b) Por doble yododescarboxilación del ácido 3,7-(2,2'-bifenilen)triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico, 120 .	206

- Obtención del ácido 3,7-bis(metoxycarbonil)tríciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico, 127	208
- Obtención de 3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dicarboxilato de dimetilo, 82 . ..	210
- Obtención del ácido 3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico, 128	212
- Obtención de 1,3,5,7-tetrayodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 77	214
- Obtención de 1,5-bis(hidroximetil)-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 141	216
- Obtención de 3,7-diyodo-1,5-[isopropilidenbis(oximetilen)]tríciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 78	218
- Obtención de 1,5-oxidimetilen-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 79	220
- Obtención de 1,5-bis(<i>p</i> -toluensulfoniloximetil)-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 142	222
- Obtención de 3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dicarboximida, 80	224
- Obtención de 3,7-diyodo- <i>N</i> -metiltríciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dicarboximida, 81	226
a) Por metilación de la imida 80	226
b) A partir de 128	226
- Obtención de 3,7-(2,2'-bifenilén)tríciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-diol, 101	228
- Obtención del ácido 3,7-sulfonildioxitriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico, 104	229
a) Obtención de 1,5-(2,2'-bifenilén)-3,7-sulfonildioxitriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 143	229
b) Oxidación de 143 a 104	230
- Obtención de 1,5-sulfonildioxi-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 83	232

Capítulo 2.

- Obtención de 4,5-(2,2'-bifenilén)-1,8-difenil-15-oxahexaciclo[6.6.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .0 ^{2,7} .0 ^{9,14}]heptadeca-9,11,13-trieno, 146	234
a) Por reacción de 1,5-(2,2'-bifenilén)-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano 76 , con <i>t</i> -BuLi en presencia de 1,3-difenilisobenzofurano 39	234
b) Por reacción de 76 con amalgama de Na al 0.45% en presencia de 1,3-difenilisobenzofurano 39	236
- Obtención de 6,7-(2,2'-bifenilén)octaciclo[10.6.6.1 ^{4,7} .1 ^{6,9} .0 ^{2,11} .0 ^{4,9} .0 ^{13,18} .0 ^{19,24}]hexacosa-2(11),13,15,17,19,21,23-heptaeno, 147	237
a) Por reacción de 76 con <i>t</i> -BuLi en presencia de 40	237
b) Por reacción de 76 con amalgama de Na al 0.46% en presencia de 40	238

- Obtención de 1,8-difenil-4,5-[isopropilidenbis(oximetilen)]-15-oxahexaciclo[6.6.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .0 ^{2,7} .0 ^{9,14}]heptadeca-9,11,13-trieno, 150	240
a) Por reacción de 78 con <i>t</i> -BuLi en presencia de 1,3-difenilisobenzofurano, 39	240
b) Por reacción de 78 con amalgama de Na al 0.45% en presencia de 1,3-difenilisobenzofurano, 39	241
- Obtención de 1,8-difenil-4,5-(oxidimetilen)-15-oxahexaciclo[6.6.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .0 ^{2,7} .0 ^{9,14}]heptadeca-9,11,13-trieno, 151	243
- Obtención de 1,8-difenil-15-oxahexaciclo[6.6.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .0 ^{2,7} .0 ^{9,14}]heptadeca-9,11,13-trieno-4,5-dicarboxilato de dimetilo, 154	245
- Obtención de 1,8-difenil- <i>N</i> -metil-15-oxahexaciclo[6.6.1.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .0 ^{2,7} .0 ^{9,14}]heptadeca-9,11,13-trieno-4,5-dicarboximida, 155	247
- Obtención de 1,8-difenil-4,5-sulfonildioxi-15-oxahexaciclo[6.6.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .0 ^{2,7} .0 ^{9,14}]heptadeca-9,11,13-trieno, 157	249
- Obtención de 6,7-sulfonildioxiociclo[10.6.6.1 ^{4,7} .1 ^{6,9} .0 ^{2,11} .0 ^{4,9} .0 ^{13,18} .0 ^{19,24}]hexacosa-2(11),13,15,17,19,21,23-heptaeno, 158	251
- Intentos de obtención de 4,5:10,11-bis(2,2'-bifenilen)pentaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, 161 y/o 4,5:10,11-bis(2,2'-bifenilen)heptaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11} .0 ^{1,8} .0 ^{2,7}]hexadecano, 160	253
a.1) Por reacción de 1,5-(2,2'-bifenilen)-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano 76 , con Na fundido en 1,4-dioxano. Aislamiento de 1,5-(2,2'-bifenilen)triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano 162	253
a.2) Por reacción de 76 , con Na fundido en 1,4-dioxano. Detección de 162 , 1,5-(2,2'-bifenilen)-3-(2-dioxanil)triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 163 , y de oligómeros (C ₂₀ H ₁₆) _n , 164	255
b) Por reacción de 76 con <i>t</i> -BuLi en THF: aislamiento de 1,5-(2,2'-bifenilen)-3-yodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 167 y detección de 162 , 1,5-(2,2'-bifenilen)-3-(2-tetrahidrofuril)triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 165 , y 1,5-(2,2'-bifenilen)-3- <i>t</i> -butiltriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 166 , entre otros productos.	256
c) Por reacción de 76 con amalgama de Na al 0.44% en 1,4-dioxano a temperatura ambiente.	262
- Intento de obtención de 3-fenil-1,5-dimetiltriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 174	264
- Intento de obtención de 3-(4-bifenil)-1,5-dimetiltriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 176	265

- Obtención de 4,5-(2,2'-bifenil)-10,11-dimetilpentaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, 177	266
- Obtención de 4,5:10,11-bis[isopropilidenbis(oximetil)]pentaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, 180	269
- Obtención de 4,5:10,11-bis(oxidimetil)pentaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, 181	271
- Intentos de obtención de pentaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno-4,5,10,11-tetracarboxilato de tetrametilo, 182	273
a) Por reacción de 82 con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo.	273
b) Por reacción de 82 con 2 equivalentes de sodio fundido en 1,4-dioxano.	273
c) Por reacción de 82 con Na(Hg) 0.45%.	274
d) Por reacción de 82 con <i>t</i> -BuLi en el seno de THF anhidro a -78 °C.	274
e) Por reacción de 82 con el radical anión del 4,4'-di- <i>t</i> -butilbifenilo.	275
- Intentos de obtención del ácido pentaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno-4,5,10,11-tetracarboxílico, 186	276
a) Por reacción de 128 con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo.	276
b) Por reacción de 128 con litio metal en THF a reflujo.	276
c) Por reacción de la sal disódica de 128 , con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo.	277
d) Por reacción de la sal doble de tetrabutylamonio de 128 con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo.	278
e) Intento de reacción de la sal dipotásica de 128 con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo.	279
- Intentos de obtención de pentaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno-4,5:10,11-bis(dicarboximida), 192	280
a) Por reacción de 80 con sodio fundido a reflujo de 1,4-dioxano en presencia de 18-corona-6.	280
b) Por reacción de 80 con <i>t</i> -BuLi en THF a baja temperatura.	281
c) Por reacción de la sal sódica de 80 con sodio fundido en presencia de 18-corona-6.	282
- Obtención del ácido 5-carbamoil-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1-carboxílico, 193	284

- Intentos de obtención de <i>N,N'</i> -dimetilpentaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno-4,5:10,11-bis(dicarboximida), 196 . Obtención de 4- <i>t</i> -butil- <i>endo</i> -2-(2,2-dimetilpropionil)- <i>N</i> -metil-5-metilenbiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxamida, 200 y <i>endo</i> -2-(2,2-dimetilpropionil- <i>N</i> -metil-5-metilenbiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxamida, 201	286
a) Por reacción de 81 con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo.	286
b) Por reacción de 81 con Na(Hg) 0.45%.	287
c) Por reacción de 81 con <i>t</i> -BuLi en THF anhidro a baja temperatura.	288
d) Por reacción de 81 con el radical anión del 4,4'-di- <i>t</i> -butilbifenilo.	291
- Obtención del ácido 5-(<i>N</i> -metilcarbamoil)-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1-carboxílico, 197	293
- Intentos de obtención de 4,5:10,11-bis(sulfonildioxi)pentaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, 202	295
a) Por reacción de 1,5-sulfonildioxi-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 83 , con <i>t</i> -BuLi.	295
b) Por reacción de 83 con Na fundido en 1,4-dioxano a reflujo.	295
c) Por reacción de 83 con amalgama de Na al 2% en 1,4-dioxano a reflujo.	296
d) Por reacción de 83 con Na fundido en 1,4-dioxano a reflujo.	296

Capítulo 3.

- Obtención de 4,5:10,11-bis(oxidimetilen)heptaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11} .0 ^{1,8} .0 ^{2,7}]hexadecano, 137	297
- Obtención de 1,2:7,8-diepoxi-4,5:10,11-bis(oxidimetilen)pentaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11}]hexadecano, 218	298
- Obtención de 2,8-dibromo-4,5:10,11-bis(oxidimetilen)hexaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11} .0 ^{1,7}]hexadecano, 220	300
- Obtención de 4,5:10,11-bis(oxidimetilen)-2,8-diyodoheptaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11} .0 ^{1,7}]hexadecano, 219	302
- Obtención de 4,5:10,11-bis[isopropilidenbis(oximetilen)]heptaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11} .0 ^{1,8} .0 ^{2,7}]hexadecano, 136	304
- Obtención de 4,5,10,11-tetrakis(hidroxitometil)heptaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11} .0 ^{1,8} .0 ^{2,7}]hexadecano, 204	306

- Obtención de 4,5,10,11-tetrakis(hidroximetil)pentaciclo[8.2.1.1 ^{2,5} .1 ^{4,7} .1 ^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, 205	308
CONCLUSIONES	311
PERSPECTIVAS DE FUTURO	315
BIBLIOGRAFÍA	319
PARTE ESPECTROSCÓPICA	329
Anexo 1: Espectros seleccionados de RMN de ¹ H, ¹³ C y DEPT y espectros de IR.	331
Anexo 2: R-X de <i>endo,endo</i> - 105	437
Anexo 3: R-X de <i>exo,exo</i> - 105	443

CD Anexo:

- Tesis en formato pdf
- Artículos publicados.
- Anexo espectroscópico completo:
 - Anexo 1: ¹H, ¹³C, DEPT, homocorrelaciones y heterocorrelaciones, IR.
 - Anexo 2: R-X de *endo,endo*-**105**
 - Anexo 3: R-X de *exo,exo*-**105**

Índice de abreviaturas

Ac:	Acetil
Ac ₂ O:	Anhídrido acético
Bu:	butil
CCF:	cromatografía en capa fina
CG:	cromatografía de gases
COSY:	<i>CORrelation SpectroscopY</i>
DEPT:	<i>Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DFT:	<i>Density Functional Theory</i>
DMD:	dimetildioxirano
DMP:	2,2-dimetoxipropano
DMSO:	dimetilsulfóxido
1,3-DPIBF:	1,3-difenilisobenzofurano
DSC:	<i>Differential Scanning Calorimetry</i> (Calorimetría diferencial de barrido)
EM:	Espectrometría de masas
Et:	etilo
HMBC:	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> (correlación heteronuclear a varios enlaces)
HMDS:	Hexametildisilazano
HRMS:	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i> (Espectrometría de masas de alta resolución)
HSQC:	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i> (correlación heteronuclear a un enlace)
Hz:	Hertz
IBDA:	Yodosobencenodiacetato
IE:	impacto electrónico
IQ:	ionización química
<i>i</i> -Pr:	isopropil
IR:	Infrarrojo

<i>J</i> :	Constante de acoplamiento
LDA:	Diisopropilamiduro de litio
LiHMDS:	Hexametildisilazanuro de litio
MCPBA:	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
Me:	metilo
<i>n</i> -BuLi:	<i>n</i> -butillitio
NOESY:	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i> (espectroscopía de efecto nuclear Overhauser)
OSE:	<i>Olefin Strain Energy</i> (Energía de tensión de olefina)
Ph:	fenilo
ppm:	partes por millón
<i>p</i> -TsOH:	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
RMN:	Resonancia Magnética Nuclear
<i>t</i> -BuLi:	<i>terc</i> -butillitio
TCCA:	ácido triclorocianúrico
TFFA	ácido trifluoroacético
Tf-NPh:	<i>N</i> -feniltriflimida
THF:	tetrahidrofurano
TMG:	1,1,3,3-tetrametilguanidina
TMS:	tetrametilsilano
<i>t_r</i> :	tiempo de retención
TsOH:	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
UV:	ultravioleta

Introducción

Es bien conocido que la geometría ideal de un doble enlace carbono-carbono es aquella en la que los átomos de carbono olefinicos tienen hibridación sp^2 , con los dos átomos de carbono olefinicos y los cuatro sustituyentes coplanares y con los orbitales p paralelos entre si y perpendiculares al plano definido por los carbonos olefinicos y los cuatro sustituyentes. El ejemplo más sencillo es el etileno, en el que la distancia entre los dos átomos de carbono es de 1.34 Å y todos los ángulos de enlace son de aproximadamente 120° (Figura 1a).

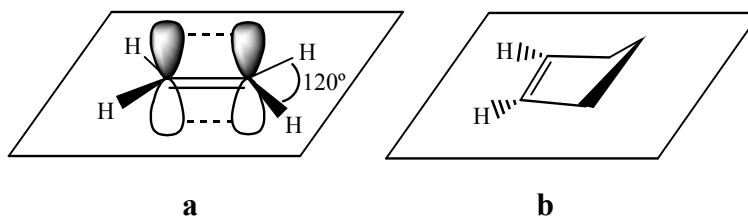


Figura 1.

Sin embargo, ya en 1965 Mislow predijo que “*la planaridad no es de esperar si no hay un plano de simetría que contenga los carbonos olefinicos y los cuatro sustituyentes*”.¹ Un ejemplo sencillo es el ciclopenteno: en su conformación más estable, *sobre*, el carbono metilénico C4 se encuentra situado fuera del plano definido por los átomos de carbono olefinicos y los dos átomos de carbono unidos a éstos.² Si bien cabría esperar que los dos átomos de hidrógeno olefinicos se encontrasen también en dicho plano, tanto cálculos teóricos

¹ K. Mislow, *Introduction to Stereochemistry*, W.A. Benjamin: New York, 1965, p. 1-15.

² W. D. Allen, A. G. Császár, D. A. Horner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6834-6849.

como determinaciones experimentales han puesto de manifiesto que se encuentran ligeramente fuera del plano, por debajo de éste (Figura 1b).

Para la gran mayoría de olefinas las desviaciones que se observan respecto a la planaridad son pequeñas. Sin embargo, si el doble enlace se encuentra en una posición cabeza de puente en una estructura policíclica, sí que se observan importantes desviaciones de la geometría ideal plana. En estos alquenos en posición cabeza de puente se pueden distinguir dos tipos de distorsión, que pueden presentarse por separado o, más frecuentemente, combinados:

- Torsión: los átomos de carbono olefínicos siguen presentando hibridación sp^2 , pero como consecuencia de la torsión, los orbitales p se desalinean, debilitándose así la componente π del doble enlace. Esta distorsión se visualiza con el ángulo de torsión τ , el cual se define como el ángulo diedro entre los planos determinados por cada orbital p y el enlace C-C (Figura 2a).
- Piramidalización: existen dos tipos de piramidalización (*sin*-piramidalización y *anti*-piramidalización). La *sin*-piramidalización es un caso extremo donde los átomos de carbono se rehibridan adquiriendo mayor carácter p en los orbitales sp^2 originales, lo que hace que la geometría deje de ser plana alrededor del átomo de carbono, acercándose más a una hibridación sp^3 que a la sp^2 original. Esto hace que el enlace π se forme a partir de dos orbitales p con cierto carácter s añadido (sp^n). Estos nuevos orbitales mantienen la coplanaridad ($\tau=0$), pero dejan de ser paralelos, de manera que la distancia entre sus lóbulos aumenta y en consecuencia, la componente π del doble enlace formado se debilita respecto al que experimentan los orbitales p paralelos de un doble enlace ideal debido a que el solapamiento es menor (Figura 2b). Aparece aquí un ángulo *fuera de plano* Ψ el cual se define como el ángulo diedro entre el plano que contiene los átomos de carbono olefínicos y dos sustituyentes en *cis* y el plano que contiene los carbonos olefínicos y los otros dos sustituyentes en *cis*. Normalmente nos referimos a su complementario $\zeta = 180^\circ - \Psi$.

En el otro caso extremo, la *anti*-piramidalización, los nuevos orbitales híbridos sp^n se orientan hacia lados opuestos del doble enlace. Aunque los cálculos predicen que

energéticamente es más favorable que la *sin*-piramidalización, experimentalmente es menos común y hay pocos casos descritos.³

También existe una situación intermedia (Figura 2c) que es la que encontramos normalmente en los alquenos *anti*-Bredt, donde la torsión y la piramidalización se dan simultáneamente.⁴

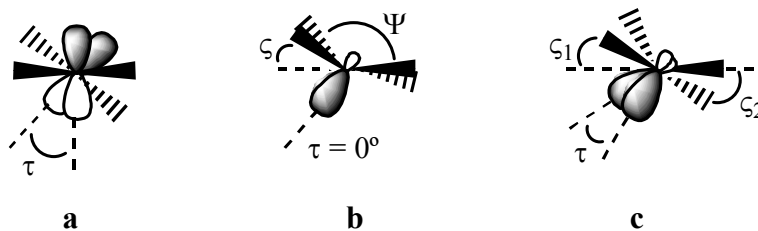


Figura 2.

Para el estudio de los alquenos piramidalizados, es conveniente utilizar un parámetro geométrico para medir el grado de piramidalización. Si bien algunos autores utilizan el ángulo “fuera de plano”, Ψ , o su complementario, ζ , que ya hemos comentado, el parámetro geométrico más aceptado para medir la piramidalización es el que Borden y col. introdujeron en 1979, el llamado “ángulo de piramidalización”, Φ .⁵ Sin embargo, debe destacarse que, estrictamente hablando, Φ es aplicable solamente a aquellos casos que tienen simetría C_{2v} , con un plano de simetría que corta el doble enlace perpendicularmente y otro que contiene el doble enlace (Figura 3).

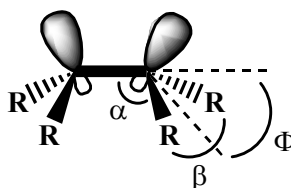


Figura 3.

³ a) J. R. Wiseman, W. A. Pletcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 956-962. b) K. J. Shea, *Tetrahedron* **1980**, 36, 1683-1715. c) A. Levy, S. Cohen, I. Agranat, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2755-2763.

⁴ a) G. W. Wijsman, G. A. Iglesias, M. C. Beekman, W. H. de Wolf, F. Bickelhaupt, H. K. Kooijman, A. L. Spek, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1216-1227. b) M. E. Squillacote, J. DeFellipis, Q. Shu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15983-15988. c) S. E. Barrows, T. H. Eberlein, *J. Chem. Educ.* **2005**, 82, 1329-1333.

⁵ W. V. Volland, E. R. Davidson, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 533-537.

El ángulo de piramidalización es el ángulo entre el plano que contiene un carbono olefínico y los dos sustituyentes unidos a él y la prolongación del eje que contiene a ambos carbonos olefínicos. A partir del ángulo R-C-R (β) y el ángulo R-C-C (α), el ángulo de piramidalización Φ , se obtiene mediante la fórmula:

$$\cos \Phi = - \frac{\cos \alpha}{\cos \beta/2}$$

La piramidalización cambia drásticamente la reactividad típica del doble enlace. Así, como veremos detalladamente más adelante, los alquenos muy piramidalizados experimentan fácilmente dimerización a derivados ciclobutánicos y los alquenos menos piramidalizados, aunque no dimerizan, reaccionan con facilidad, incluso a temperatura ambiente, con oxígeno⁶ y con nucleófilos.⁷

Desde un punto de vista orbitalico, la piramidalización permite la combinación de los orbitales $2s$ de los átomos de carbono olefínicos con los orbitales p . Este incremento del carácter $2s$ estabiliza tanto al orbital molecular π como al π^* . Por otro lado, esta rehibridación disminuye el solapamiento de los orbitales ' p ' en comparación con el solapamiento que tienen cuando se encuentran perfectamente paralelos, lo que produce una desestabilización del orbital molecular π . Estos dos efectos que experimenta el orbital molecular π , es decir, el aumento del carácter $2s$ en los orbitales ' p ' y la disminución de solapamiento entre los orbitales ' p ', se contrarrestan, de manera que la energía del orbital molecular π se mantiene relativamente inalterada. En contraste, la disminución del solapamiento entre los orbitales ' p ' estabiliza al orbital molecular π^* , por lo que su energía disminuye al aumentar la piramidalización. Por lo tanto, excitar un electron desde el orbital π al orbital π^* se hace menos costoso energéticamente al aumentar la piramidalización.^{5,8}

Entre otros efectos, la inusualmente baja energía de π^* es la responsable de que los alquenos piramidalizados experimenten fácilmente procesos de reducción, de que formen con

⁶ a) K. B. Wiberg, M. G. Matturro, P. J. Okarma, M. E. Jason, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2194-2200. b) P. D. Barlett, R. Banavali, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6043-6050. c) J. M. Smith, D. A. Hrovat, W. T. Borden, M. Allan, K. R. Asmis, C. Bulliard, E. Haselbach, U. C. Meier, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3816-3817.

⁷ Por ejemplo, véanse: a) P. E. Eaton, M. Maggini, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7230-7232. b) J. Schäfer, G. Szeimies, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5253-5254.

⁸ D. A. Hrovat, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4710-4718.

facilidad complejos estables con metales de transición como el Pt(0) que puede donar densidad electrónica a este orbital molecular,⁹ y de que los átomos de carbono olefinicos experimenten un importante desapantallamiento en el espectro de RMN de ^{13}C .¹⁰

Si bien los primeros alquenos *anti*-Bredt y *trans*-cicloalquenos se describieron en los años 50,¹¹ el primer alqueno piramidalizado no fue descrito hasta 1968, cuando Weinshenker y Greene publicaron la preparación del 9,9'-dideshidrodiantraceno, **1**.¹²

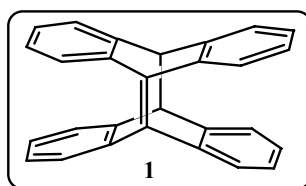
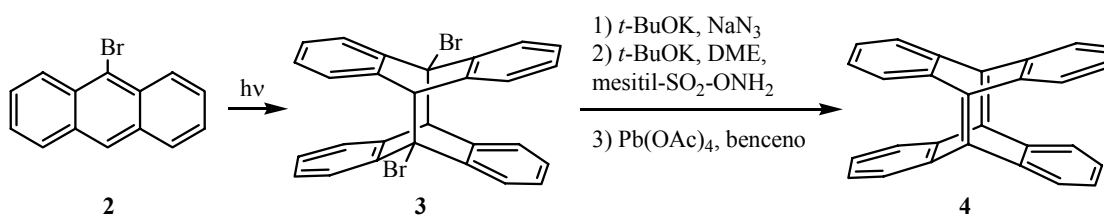


Figura 4.

Greene, 6 años más tarde, proponía una segunda síntesis para la obtención de **1**, y al mismo tiempo, describía la síntesis del 9,9',10,10'-tetradeshidrodiantraceno **4** (Esquema 1) un policiclo que contiene dos dobles enlaces carbono-carbono piramidalizados, paralelos y próximos en el espacio, lo que permite el establecimiento de interacciones electrónicas π - π a través del espacio.¹³



Esquema 1.

⁹ a) A. Kumar, J. D. Lichtenhan, S. C. Critchlow, B. E. Eichinger, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5633-5634. b) K. Morokuma, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1912-1914. c) A. Nicolaides, J. M. Smith, A. Kumar, D. M. Barnhardt, W. T. Borden, *Organometallics* **1995**, *14*, 3475-3485. d) J. Uddin, S. Dapprich, G. Frenking, B. F. Yates, *Organometallics* **1999**, *18*, 457-465. e) B. F. Yates, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *635*, 142-152. f) F. A. Theophanous, A. J. Tasiopoulos, A. Nicolaides, X. Zhou, W. T. G. Johnson, W. T. Borden, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3001-3004.

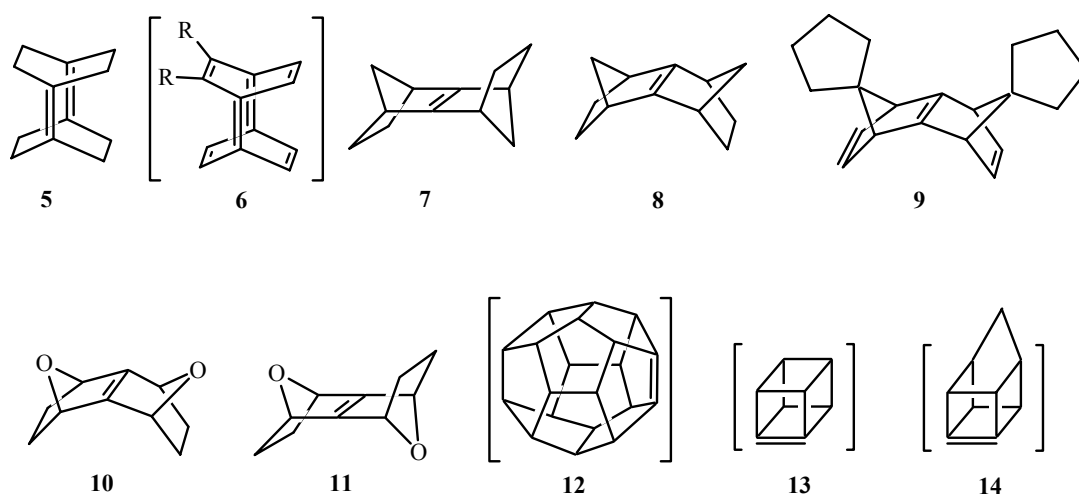
¹⁰ a) S. Vázquez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 2100-2103. b) G. Rasul, G. A. Olah, G. K. Prakash, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 7197-7201. Véase también referencia 4b.

¹¹ A. C. Cope, R. A. Pike, C. F. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3212-3215.

¹² N. M. Weinshenker, F. D. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 506-506.

¹³ R. L. Viavattene, F. D. Greene, L. D. Cheung, R. Majeste, L. M. Trefonas, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4342-4343.

Desde la publicación de los trabajos de Greene, varios grupos se han interesado tanto por la síntesis de alquenos piramidalizados como por realizar cálculos teóricos de los mismos. Actualmente se encuentran descritos alquenos piramidalizados con numerosos esqueletos policíclicos, recogándose en el Esquema 2 algunos de los ejemplos más significativos.^{6,7,14,15,16}



Esquema 2.

Los trabajos realizados con alquenos piramidales durante los años setenta y ochenta fueron recopilados por el Prof. W. T. Borden en un excelente artículo de revisión publicado en 1989.¹⁷ Más recientemente, los directores de la presente Tesis han recopilado los trabajos realizados desde 1989 hasta finales de 2004.¹⁸ En consecuencia, en la presente introducción no se realizará una descripción extensa de la síntesis y reactividad de dichos compuestos, remitiéndose al lector a dichos artículos de revisión.

No obstante, considerando su relación con el tema de la presente Tesis Doctoral, merece la pena detenerse en la serie de los derivados del triciclo[3.3.n.0^{3,7}]alqu-3(7)-eno para $n \leq 3$,

¹⁴ a) T. Tsuji, S. Nishida, M. Okuyama, E. Osawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9804-9813. b) T. Tsuji, M. Okuyama, M. Ohkita, T. Imai, T. Suzuki, *Chem. Commun.* **1997**, 2151-2152.

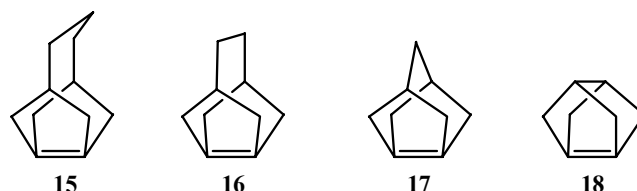
¹⁵ a) H. Prinzbach, K. Weber, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2239-2257. b) K. Weber, T. Voss, D. Heimbach, A. Weiler, M. Keller, J. Wörth, L. Knothe, K. Exner, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5471-5474.

¹⁶ K. Lukin, P. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7652-7656.

¹⁷ W. T. Borden, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1095-1109.

¹⁸ a) S. Vázquez, P. Camps, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5147-5208. b) S. Vázquez, P. Camps, *Anales R. Soc. Esp. Quím.* **2005**, *101* (4), 13-21.

15–18, en la que han trabajado tanto el grupo de Borden como el nuestro y que constituye, sin duda alguna, la mejor serie de derivados para estudiar y comparar los efectos producidos al incrementar la piramidalización.^{6c,8,10a,19}



Esquema 3.

Como vemos en la tabla 1, los cálculos teóricos [B3LYP/6-31G(d)] predicen que al pasar de **15** a **18** el ángulo de piramidalización aumenta de 28.1° a 61.9° y que la longitud del doble enlace se alarga de 1.342 Å a 1.380 Å.

	Biciclo[3.3.0]oct -1(5)-eno	15	16	17	18
Ángulo de piramidalización (Φ) ^a	5.9°	28.1°	42.0°	53.7°	61.9°
d(C=C) (Å) ^a	1.337	1.342	1.348	1.362	1.380
Calor de hidrogenación (kcal/mol) ^a	-24.8	-40.9	-59.4	-75.8	-99.1
OSE (kcal/mol) ^{a,b}	0	16.7	35.4	52.2	74.7
$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV) ^a	6.9	6	5.42	4.79	4.17
¹³ C RMN δ (ppm) ^c	143.9 ^c (146.0) ^d	156.1 ^c (157.3) ^d	168.6 ^c	178.2 ^c	201.2 ^c
UV ^d (nm)	190	217 \pm 5	245 \pm 15	---	---
IR ^d (cm ⁻¹)	1685	1611 \pm 5	1557	1496	---

^a Calculado por B3LYP/6-31G(d)

^b Calculado como la diferencia entre la energía de hidrogenación de cada alqueno y la energía de hidrogenación del biciclo[3.3.0]oct-1(5)-eno, utilizado como referencia

^c Calculado por GIAO-MPW1PW91/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d)

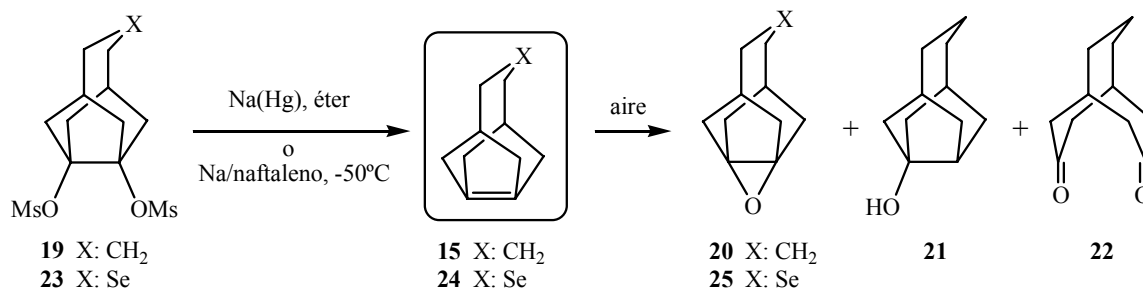
^d Valor experimental

Tabla 1. Parámetros calculados y experimentales de biciclo[3.3.0]oct-1(5)-eno y diversos alquenos piramidalizados.

Para generar el triciclo[3.3.3.0^{3,7}]undec-3(7)-eno, **15**, Borden y col. utilizaron como precursor el dimesilato **19**. La reacción de **19** con amalgama de sodio proporcionó el alqueno

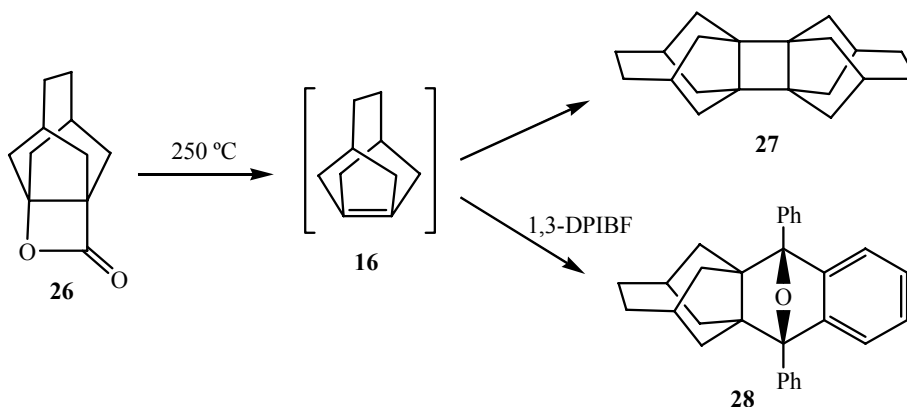
¹⁹ a) P. Camps, F. J. Luque, M. Orozco, F. Pérez, S. Vázquez, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8605-8608. b) P. Camps, M. Font-Bardia, N. Méndez, F. Pérez, X. Pujol, X. Solans, S. Vázquez, M. Vilalta, *Tetrahedron* **1998**,

deseado **15**.^{6c} Cabe destacar que **15**, con $\Phi = 28^\circ$, es aislable y pudo caracterizarse completamente. No obstante, no es estable al aire, evolucionando a una mezcla de los productos **20**, **21** y **22**. Sin embargo, el derivado **24**, generado por reacción de **23** con sodio/naftaleno a -50°C , por exposición al aire, conducía únicamente al epóxido **25**.²⁰



Esquema 4.

El triciclo[3.3.2.0^{3,7}]dec-3(7)-eno, **16** ($n=2$), con $\Phi = 42^\circ$, se preparó por descarboxilación térmica de la lactona **26** (Esquema 5). A diferencia de **15**, este alqueno piramidalizado no es aislable, observándose en su lugar la formación del derivado ciclobutánico **27**, producto de la cicloadición [2+2] de dos unidades del alqueno piramidalizado. Cuando la pirólisis se realizó en presencia de 1,3-difenilisobenzofurano (DPIBF), se aisló **28**, producto de reacción de Diels-Alder de **16** con el dieno añadido.²¹



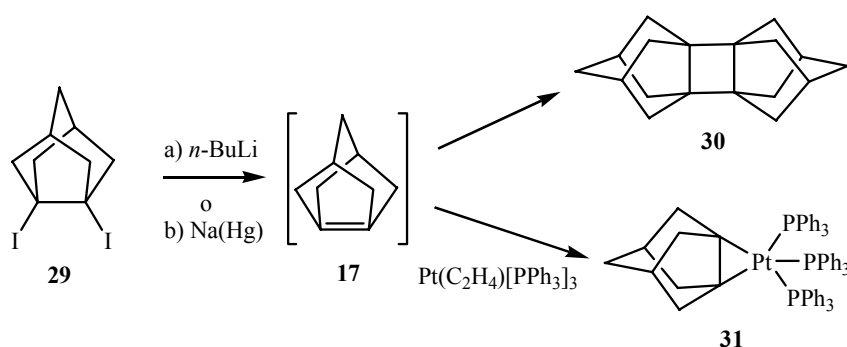
Esquema 5.

54, 4679-4696.

²⁰ D. A. Hrovat, F. Miyake, G. Trammell, K. E. Gilbert, J. Mitchell, J. Clardy, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5524-5526.

²¹ a) R. Greenhouse, W. T. Borden, K. Hirotsu, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1664-1666. b) G. E. Renzoni, T.-K. Yin, F. Miyake, W. T. Borden, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1581-1584.

Lógicamente, el triciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3(7)-eno **17**, con $\Phi = 53.7^\circ$, también es inestable. En este caso, la generación del alqueno piramidalizado se realizó por tratamiento de 3,7-diiodotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano **29** con *n*-butillitio a baja temperatura. De nuevo, el producto aislado correspondía a un dímero ciclobutánico, **30**, resultado de la cicloadición [2+2] de dos unidades del alqueno piramidalizado **17**.²² Cuando **29** se trató con amalgama de sodio en presencia de un complejo de platino pudo aislarse y caracterizarse completamente el complejo **31**.^{9a,c}

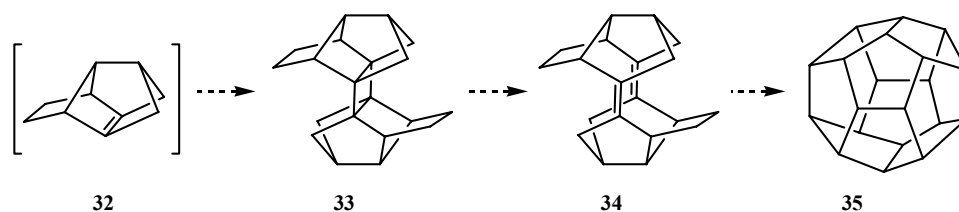


Esquema 6.

Hace más de veinte años, nuestro grupo de investigación se introdujo en el campo de los alquenos piramidalizados. Nuestro interés original en este tema consistía en generar el alqueno altamente piramidalizado **32** como un posible intermedio sintético en una aproximación convergente al dodecaedro. La idea consistía en acceder al dodecaedro **35** generando el alqueno piramidalizado **32**, el cual, considerando los precedentes de Borden con **16** y **17**, presumiblemente reaccionaría dando el dímero ciclobutánico **33**, el cual, a través de una retrocicloadición [2+2], podría transformarse en el tetrasecododecaedradieno **34**, a partir del cual podría intentarse su conversión en el dodecaedro **35** (Esquema 7).²³

²² a) W. T. Borden, T. Ravindranathan, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 4125-4127. b) G. E. Renzoni, W. T. Borden, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5231-5236. c) G. E. Renzoni, T. K. Yin, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7121-7122.

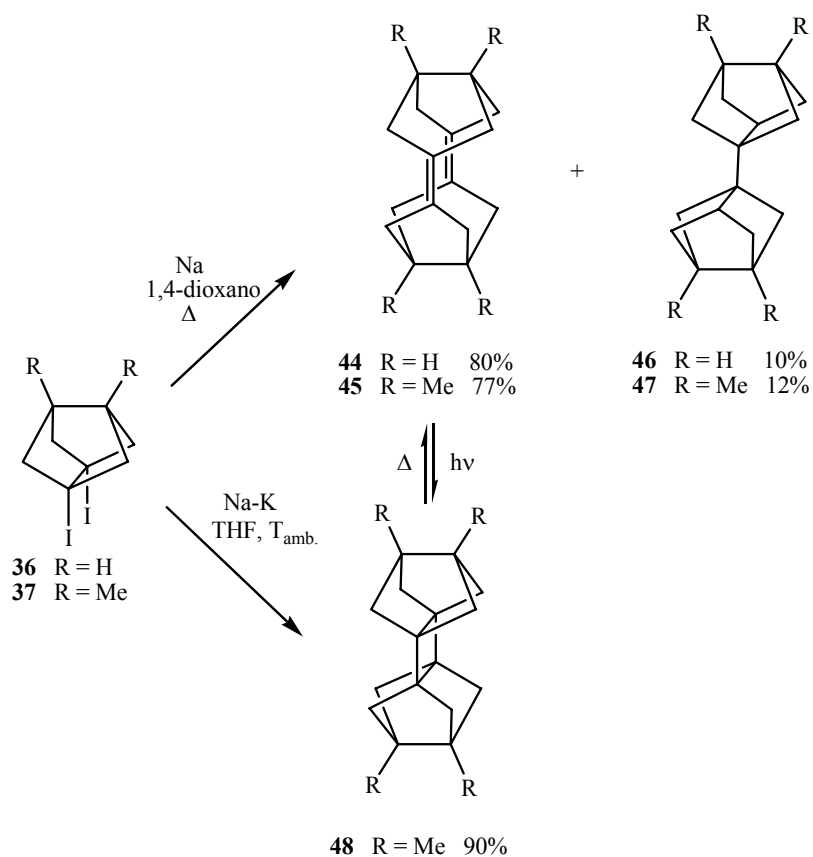
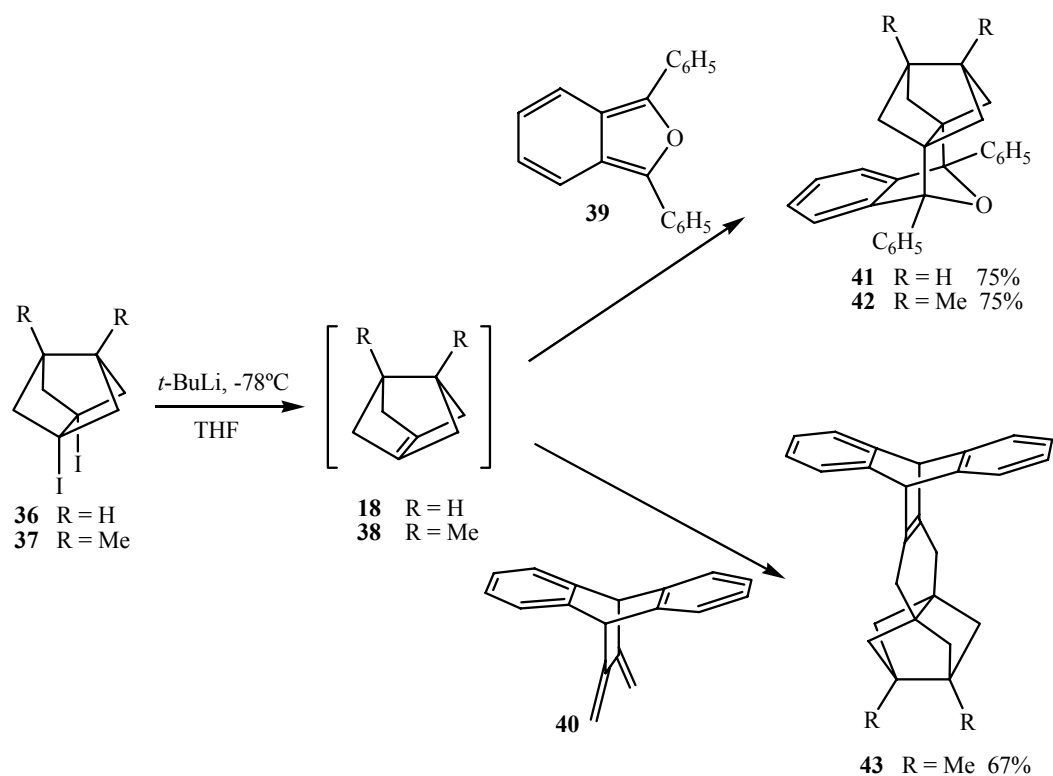
²³ a) P. Camps, J. Castañé, M. T. Santos, *Chem. Lett.* **1984**, 1367-1370. b) P. Camps, D. Mauleón, C. Minguillón, X. Parcerisas, F. Pérez, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 1715-1718



Esquema 7.

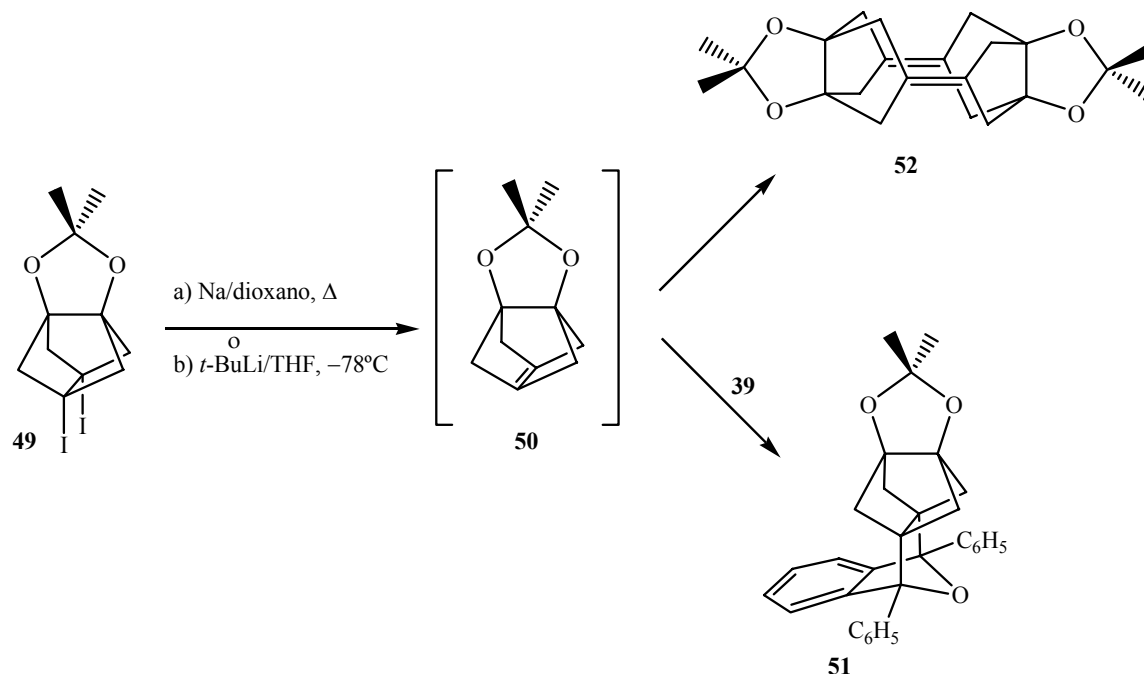
Como un modelo simplificado de **32**, en la Tesis Doctoral de Santiago Vázquez se generó, atrapó y dimerizó con éxito el alqueno piramidalizado **38**, el primer ejemplo de un derivado de la serie de tricyclo[3.3.*n*.0^{3,7}]alqu-3(7)-eno con *n* = 0.²⁴ Cabe destacar que, si bien pudo atraparse **38** en forma de aductos Diels-Alder por reacción del compuesto diyodado **37** con *t*-butillitio en presencia de 1,3-difenilisobenzofurano, **39**, o 11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, **40** (Esquema 8), ninguno de los métodos descritos previamente por Borden para dimerizar los alquenos piramidalizados **16** y **17** permitieron obtener un dímero de **38**. Fue necesario poner a punto una nueva metodología que implicaba tratar **37** con un exceso de sodio fundido en el seno de 1,4-dioxano a reflujo. De esta manera, se obtenía con elevado rendimiento el dieno **45**, que, sin duda, debía proceder de la dimerización [2+2] de **38** a **48**, seguido de un proceso de retrocicloaddición térmica [2+2], considerando la elevada temperatura de trabajo. De hecho, cuando la dimerización se realizó con aleación de sodio-potasio a temperatura ambiente, en el seno de THF anhidro, se aislaba, con rendimiento casi cuantitativo el dímero ciclobutánico **48**. Además, la irradiación fotoquímica de **45** condujo con rendimiento cuantitativo a **48**, el cual, a su vez, pudo transformarse de nuevo en **45** por tratamiento térmico. Posteriormente, en la misma Tesis Doctoral también se pudo generar, atrapar y dimerizar el alqueno **18**.

²⁴ a) S. Vázquez, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, Barcelona, **1996**. b) P. Camps, M. Font-Bardia, F. Pérez, X. Solans, S. Vázquez, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 912-914. c) P. Camps, M. Font-Bardia, F. Pérez, L. Solà, X. Solans, S. Vázquez, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8601-8604. d) P. Camps, F. Pérez, S. Vázquez, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9727-9734. Véase también la referencia 19.



Esquema 8.

De forma similar, en la Tesis Doctoral de Xavier Pujol,²⁵ se consiguió generar, atrapar y dimerizar el primer alqueno altamente piramidalizado conteniendo grupos funcionales, **50**.²⁶

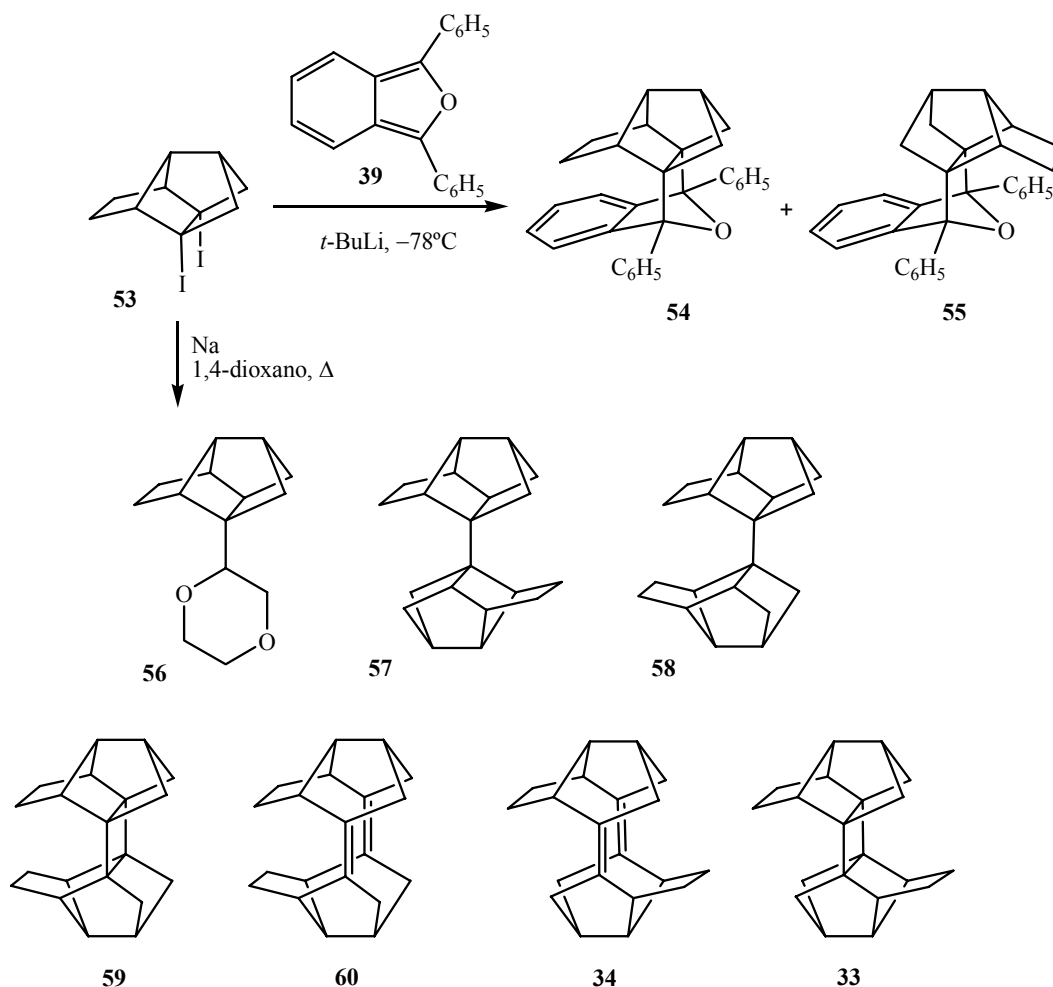


Esquema 9.

Aunque el alqueno piramidalizado **32**, derivado del precursor diyodado **53** pudo generarse y atraparse en forma de aductos Diels-Alder como **54** y **55**, cuando se ensayó su dimerización, se obtuvo una mezcla compleja de productos entre los que se encontraban, en baja proporción, dímeros *sin*- y *anti*-, **59** y/o **60** y **33** y/o **34**, respectivamente, en relación muy similar (Esquema 10). Los productos mayoritarios de esta reacción eran hidrocarburos como **57** ó **58**, que en las dimerizaciones de los modelos tricíclicos eran productos muy minoritarios (véase Esquema 8). La falta de selectividad en la dimerización del alqueno piramidalizado **32** hizo abandonar esta aproximación convergente al dodecahedrano.^{19b}

²⁵ Xavier Pujol, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, Barcelona, **2001**.

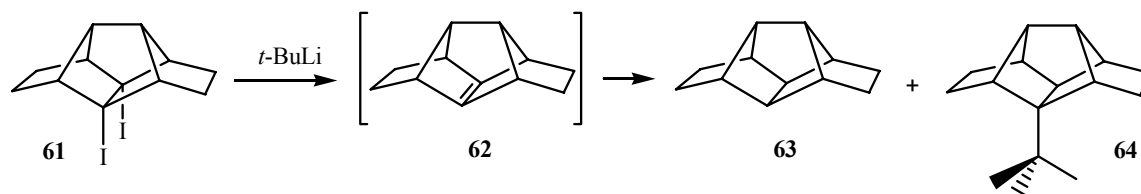
²⁶ P. Camps, X. Pujol, S. Vázquez, *Tetrahedron* **2002**, 58, 10081-10086.



Esquema 10.

Durante la realización de los trabajos de nuestro grupo que acabamos de comentar, Borden y Paquette describieron la generación y atrapado en forma de aducto Diels-Alder del alqueno piramidalizado **62**.²⁷ Sin embargo, diversos ensayos encaminados a lograr la dimerización de **62** resultaron infructuosos (Esquema 11). Este comportamiento se atribuyó al impedimento estérico que ejercían los puentes etileno laterales que, sin duda, dificultaban la aproximación de las dos unidades pentacíclicas para dimerizar.

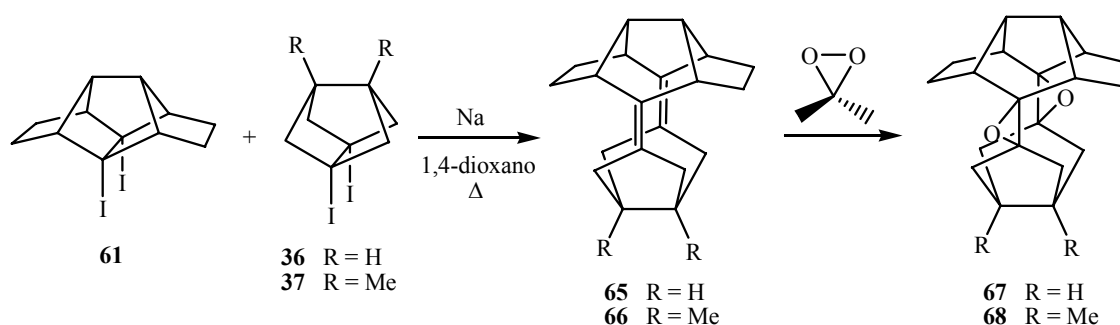
²⁷ B. M. Branan, L. A. Paquette, D. A. Hrovat, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 774-776.



Esquema 11.

Considerando los resultados de Paquette y Borden y nuestros resultados negativos con el alqueno tetracíclico **32**, nuestro grupo se planteó la generación del alqueno piramidalizado tricíclico **38** en presencia de una cantidad adecuada del alqueno pentacíclico **62**. La idea era efectuar un acoplamiento cruzado de dos alquenos piramidalizados diferentes, lo que conduciría a un derivado ciclobutánico cuya retrocicloadición térmica [2+2] podría conducir a un tetrasecododecaedradieno, diferente del originalmente planteado en el esquema 7 pero, *a priori*, tan válido como aquel para acceder al dodecaedrano.

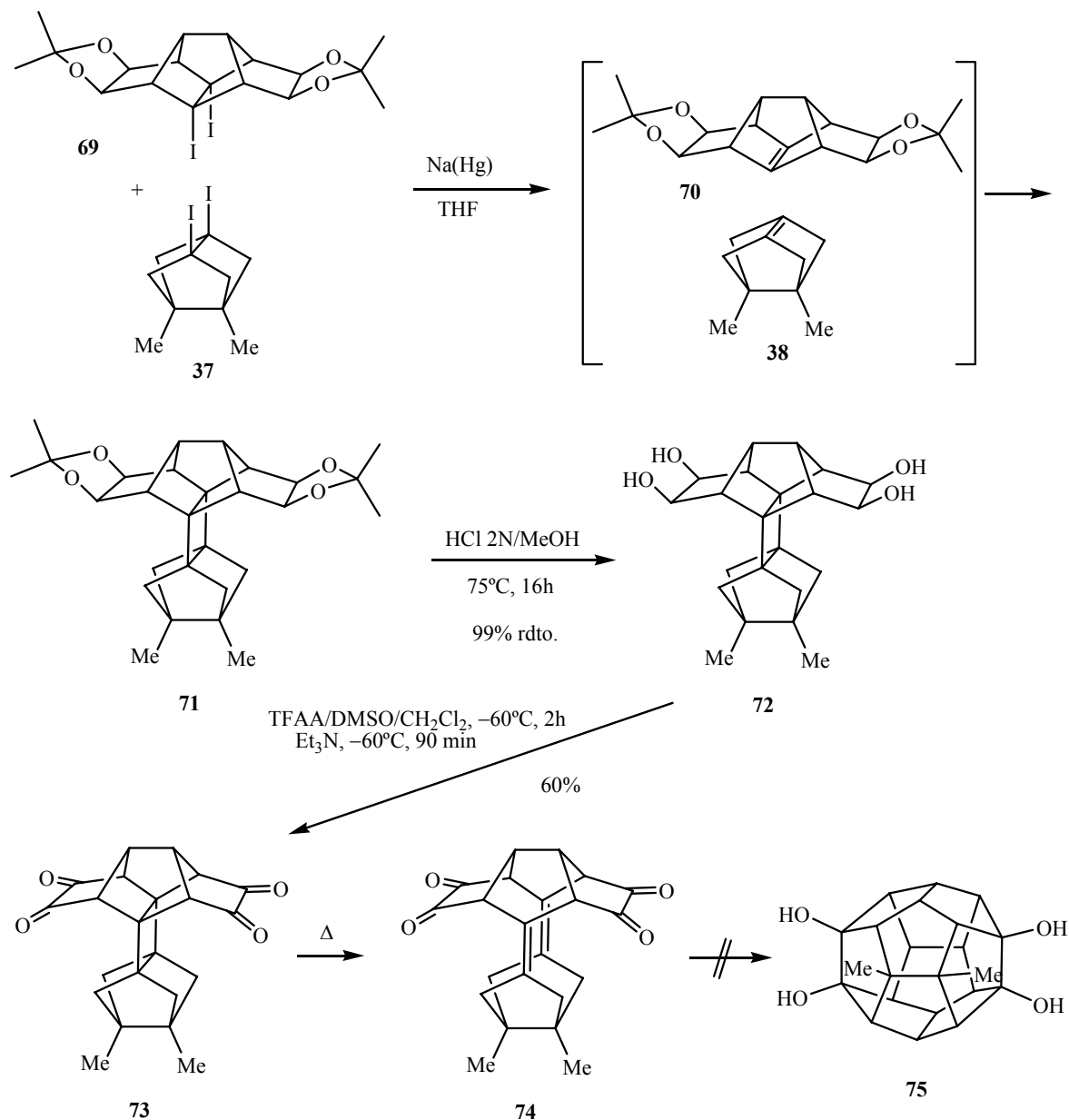
En la práctica, la reacción de **61** con un exceso de **36** ó **37** en presencia de sodio fundido a reflujo de 1,4-dioxano condujo a los tetrasecododecaedradienos **65** y **66**, que se aislaron en forma de sus correspondientes bisepóxidos **67** y **68**, respectivamente, con un rendimiento global de aproximadamente 60% (Esquema 12).^{19b}



Esquema 12.

Posteriormente, en la Tesis del Dr. Xavier Pujol, se logró sintetizar el compuesto **71** mediante el acoplamiento cruzado del alqueno piramidalizado *funcionalizado* **70** con el alqueno piramidalizado tricíclico **38**, siguiendo la secuencia del esquema 13. Utilizando

transformaciones sintéticas sencillas, se logró acceder a la tetrona-dieno **74**, pero todos los esfuerzos encaminados a sintetizar un derivado dodecaedrárico resultaron infructuosos.^{25,28}



Esquema 13.

Como hemos visto en la presente introducción, la inmensa mayoría de los alquenos piramidalizados que se han sintetizado hasta la fecha son hidrocarburos no funcionalizados.

²⁸ a) P. Camps, X. Pujol, S. Vázquez, *Org. Lett.* **2000**, 2, 4225-4228. b) P. Camps, X. Pujol, S. Vázquez, M. A. Pericàs, C. Puigjaner, L. Solà, *Tetrahedron* **2001**, 57, 8511-8520.

De hecho, los intermedios **50** (Esquema 9) y **70** (Esquema 13), descritos recientemente por nuestro grupo y cuya generación y reactividad acabamos de comentar, representan los primeros ejemplos de alquenos piramidalizados *funcionalizados* descritos en la bibliografía.

Sin duda alguna, el hecho de que la gran mayoría de alquenos piramidalizados sintetizados hasta el momento sean hidrocarburos ha limitado la utilización de éstos y sus derivados en síntesis orgánica.

Objetivos

La generación de alquenos piramidalizados funcionalizados podría permitir la utilización de sus dímeros u otro tipo de derivados como intermedios sintéticos para la obtención de compuestos policíclicos más complejos. Con este propósito, al inicio de la presente Tesis Doctoral, nos planteamos los siguientes objetivos:

1) Preparar los derivados diyodados bisnoradamantánicos funcionalizados que se indican en la figura siguiente, como precursores de los correspondientes alquenos piramidalizados:

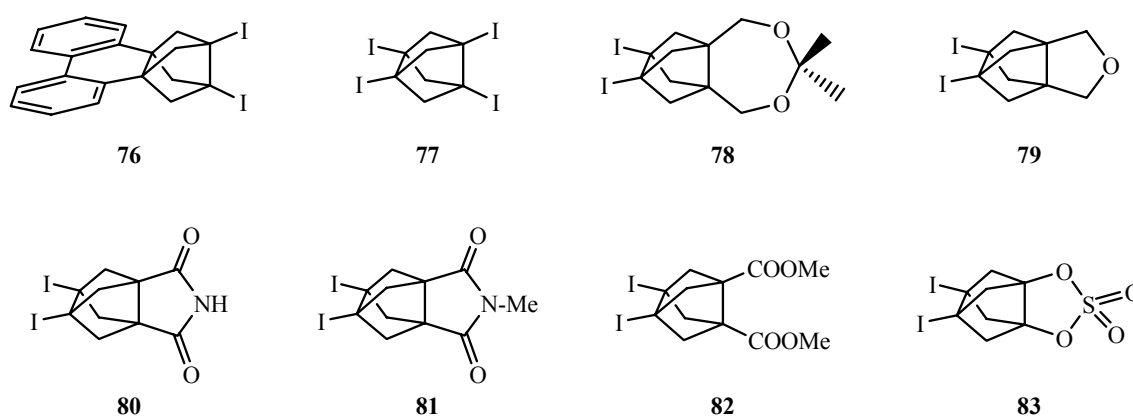
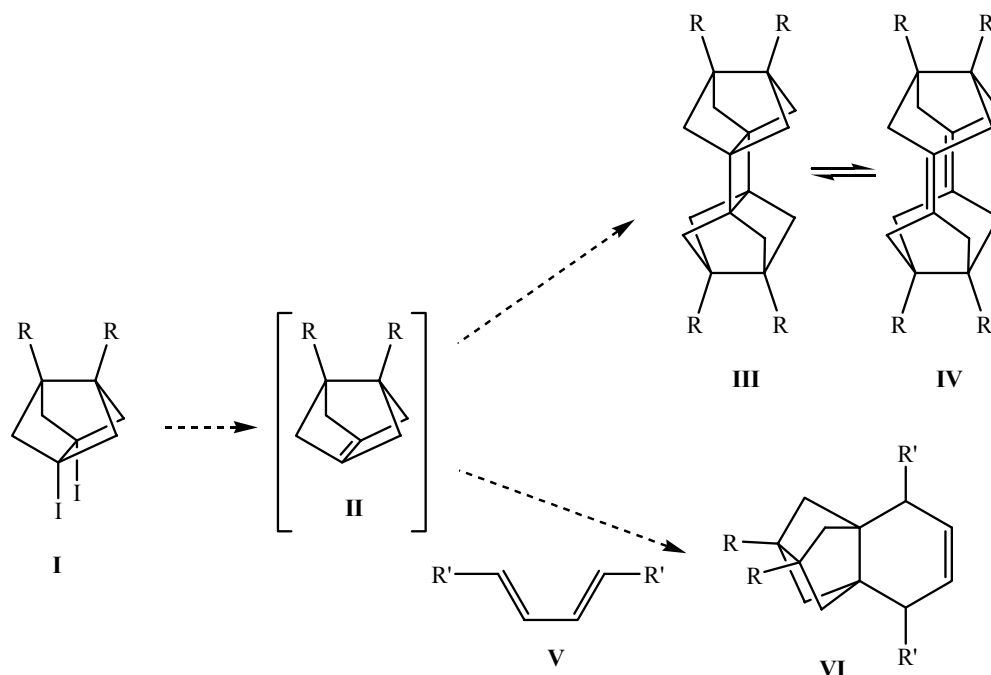


Figura 5.

2) Estudiar las condiciones óptimas de generación, atrapado y dimerización de diversos alquenos piramidalizados a partir de los precursores diyodados anteriores.

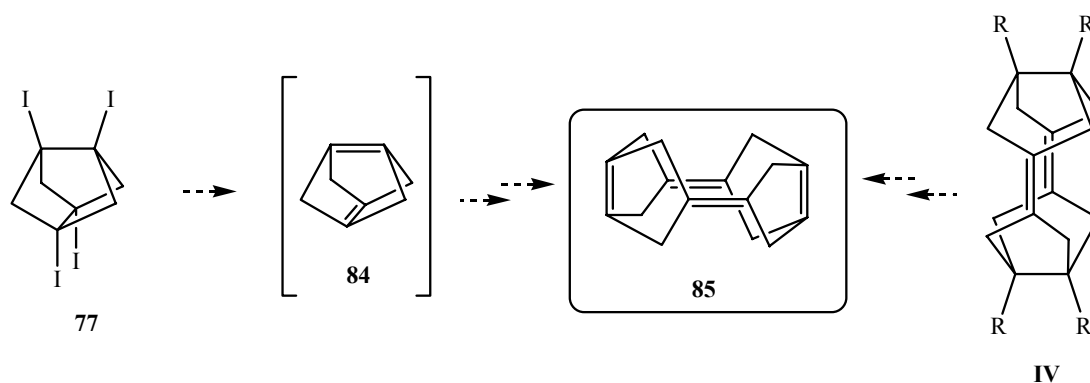


Esquema 14.

3) Estudiar posibles transformaciones sintéticas de los dímeros obtenidos a partir de los alquenos pirimidizados generados para la obtención de compuestos policíclicos más complejos.

En concreto, se planteó la posible preparación del tetraeno **85** a partir del derivado tetrayodado **77** vía el hipotético dieno **84** que contiene dos dobles enlaces altamente pirimidizados, por cicloadición [2+2] seguida de retrocicloadición [2+2].

Alternativamente, podría accederse al tetraeno **85** a partir de dímeros diénicos de estructura general **IV** por manipulación adecuada de los grupos sustituyentes R.



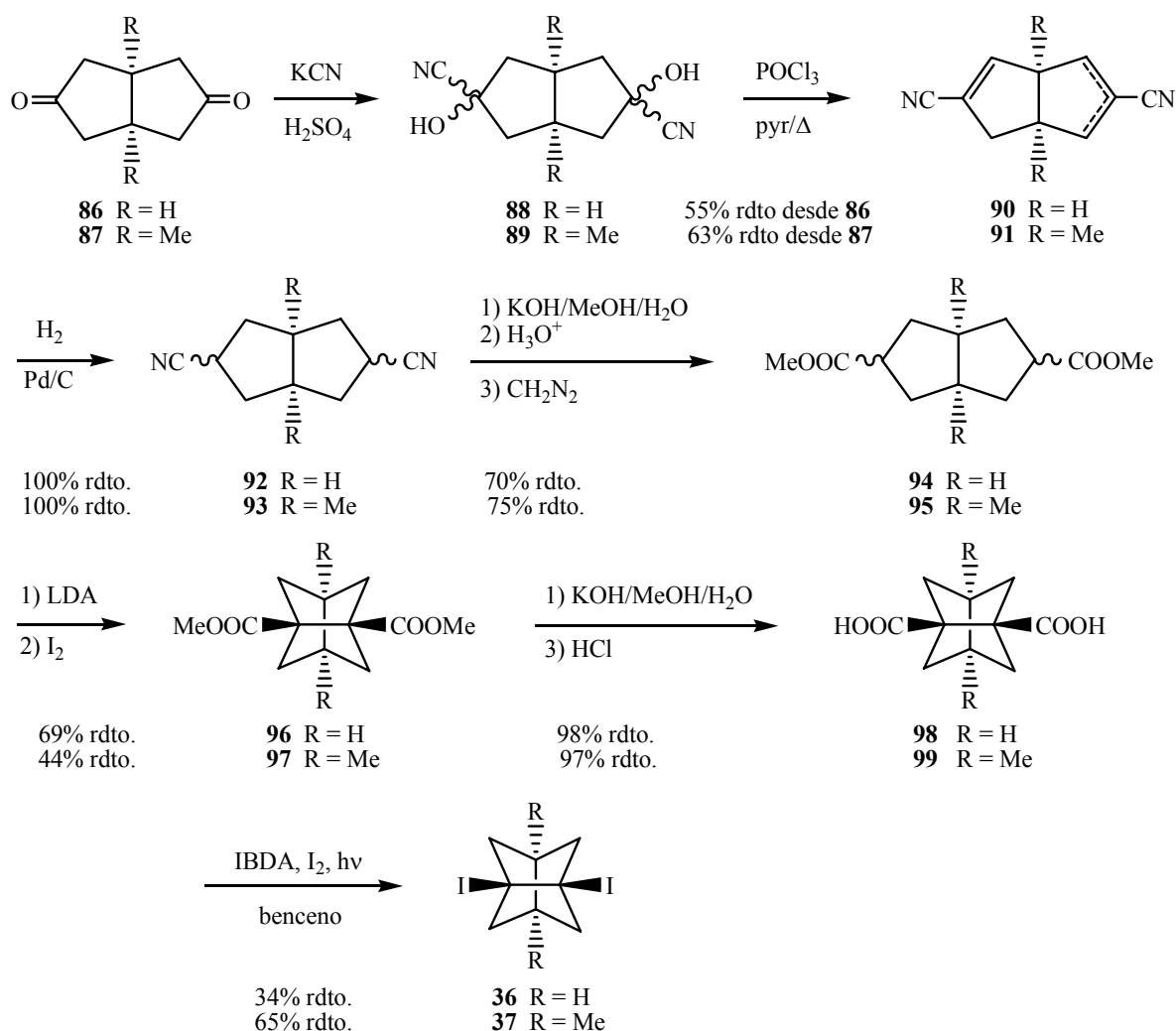
Esquema 15.

Parte Teórica

1. OBTENCIÓN DE PRECURSORES DE ALQUENOS PIRAMIDALIZADOS.

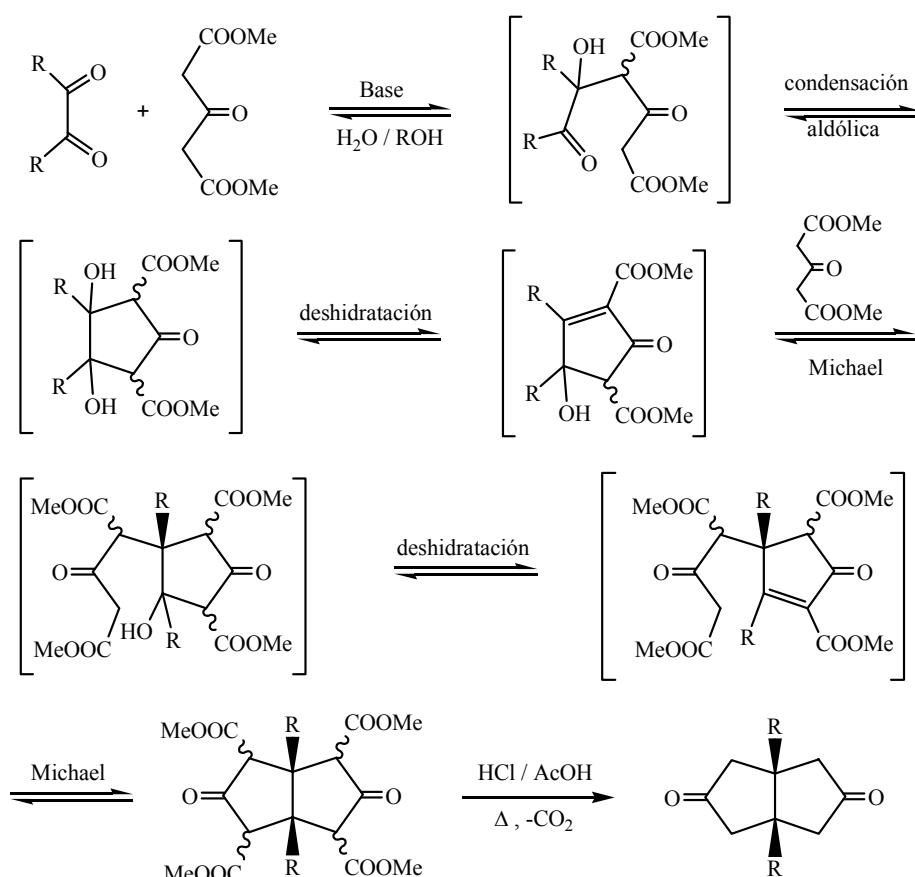
1.1. Formación del esqueleto bisnoradamantánico.

Como ya hemos visto en la introducción, el método más utilizado para generar alquenos piramidalizados implica el tratamiento de un compuesto 1,2-diiodado con un reactivo organolítico o un metal. Hace algunos años nuestro grupo de investigación puso a punto la secuencia sintética que se recoge en el Esquema 16, que permite acceder a compuestos bisnoradamantánicos diiodados como **36** y **37**.²⁴



Esquema 16.

Cabe destacar que las dicetonas de partida, *cis*-biciclo[3.3.0]octano-3,7-diona, **86** y su derivado 1,5-dimetilado, **87**, se obtienen fácilmente mediante una reacción de Weiss,²⁹ que consiste en la reacción de compuestos α -dicarbonílicos con dos equivalentes de acetondicarboxilato de dimetilo en un medio acuoso o alcohólico a pH controlado para dar derivados del 3,7-dioxo-*cis*-biciclo[3.3.0]octano-2,4,6,8-tetracarboxilato de tetrametilo, sustituidos o no en las posiciones 1 y 5. Como se muestra en el Esquema 17, la formación de estos dioxo-tetraésteres implica dos condensaciones aldólicas, dos deshidrataciones y dos reacciones de Michael que pueden tener lugar en el orden indicado o en otro. La posterior hidrólisis y descarboxilación en medio ácido de estos compuestos, conduce a las dicetonas correspondientes, en las que la fusión de los anillos ciclopentánicos es *cis*. Como puede observarse, la sustitución en las posiciones 1 y 5 (cabeza de puente) de las dicetonas viene determinada por el compuesto α -dicarbonílico de partida.



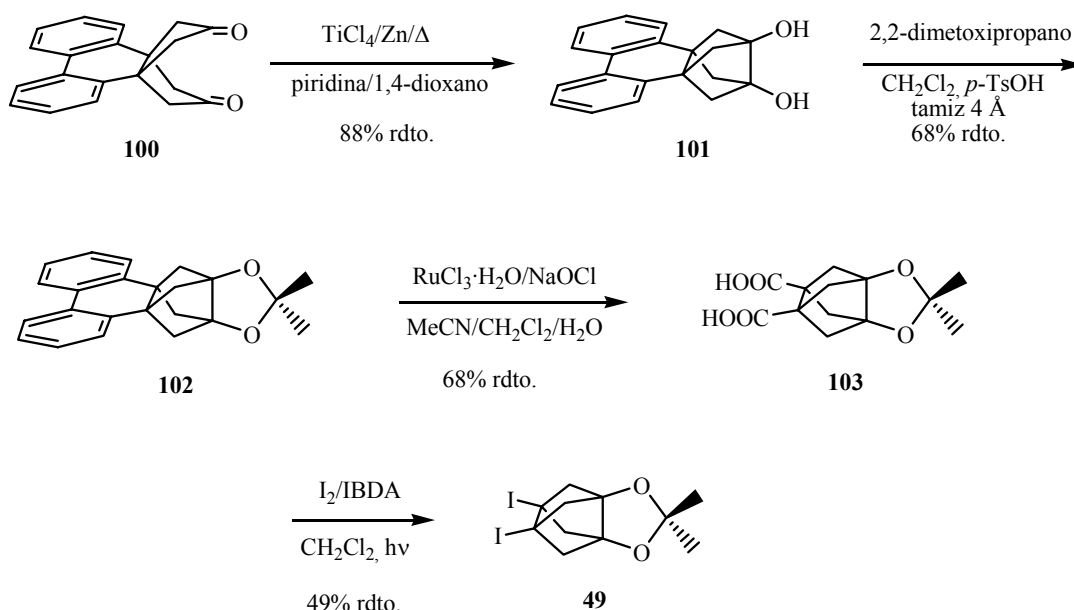
Esquema 17.

²⁹ a) S. H. Bertz, J. M. Cook, A. Gawish, U. Weiss, *Org. Synth. Collect.* **1990**, 7, 50-56. b) A. K. Gupta, X. Fu, J. P. Snyder, J. M. Cook, *Tetrahedron* **1991**, 47, 3665-3710. c) X. Fu, J. M. Cook, *Aldrichimica Acta* **1992**, 25, 43-54.

La etapa clave de esta síntesis de derivados bisnoradamantánicos consiste en el acoplamiento oxidativo con yodo de los bis-enolatos de litio derivados de los diésteres bicíclicos **94** y **95**.³⁰ Así, por desprotonación con LDA en el seno de THF anhidro y posterior adición de yodo a baja temperatura se obtienen los diésteres tricíclicos **96** y **97** con rendimientos del 69 y 44%, respectivamente.

Después de la hidrólisis de los diésteres tricíclicos, la yododescarboxilación radicalaria de los diácidos **98** y **99**, siguiendo la modificación de Moriarty³¹ del método descrito por Suárez y col.³² permite obtener los correspondientes productos diyodados deseados **36** y **37**.

Por otro lado, con anterioridad al inicio de la presente Tesis Doctoral, nuestro grupo había completado con éxito una aproximación diferente que permitió preparar el compuesto bisnoradamantánico diyodado **49**. En este caso, se accede al núcleo bisnoradamantánico mediante una reacción de acoplamiento pinacolínico intramolecular de una dicetona que contiene una unidad de bifenilo que actúa como grupo latente de dos grupos carboxilo.²⁵



Esquema 18.

³⁰ a) T. J. Brocksom, N. Petragani, R. Rodríguez, H. La Scala Teixeira, *Synthesis* **1975**, 396-397. b) J. L. Belletire, E. G. Spletzer, A. R. Pinhas, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5969-5972. c) P. Camps, C. Iglesias, M. J. Rodríguez, M. D. Grancha, M. E. Gregori, R. Lozano, M. A. Miranda, M. Figueredo, A. Linares, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 647-654.

³¹ R. M. Moriarty, J. S. Khosrowshahi, T. M. Dalecki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 675-676.

³² J. I. Concepción, C. G. Francisco, R. Freire, R. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 402-404.

Como ya se ha comentado en el apartado Objetivos, al iniciar la presente Tesis Doctoral nos planteamos la generación de varios alquenos piramidalizados *funcionalizados* conteniendo el núcleo del bisnoradamantano. Para la obtención de dichos alquenos, nos planteamos la preparación de los precursores diyodados recogidos en la Figura 6.

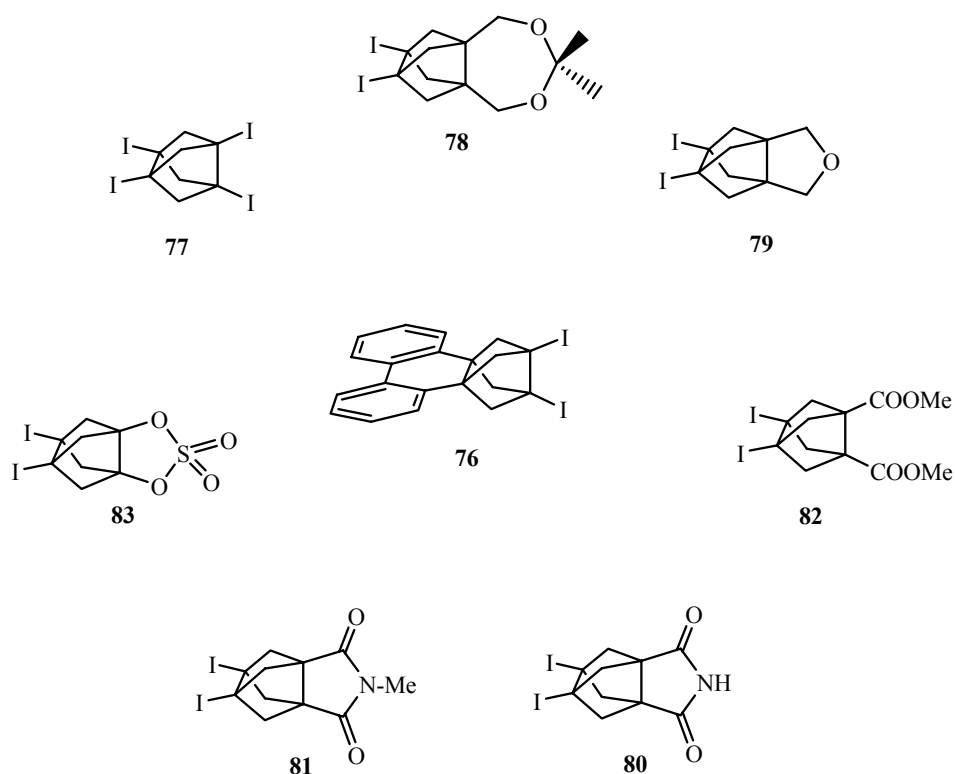
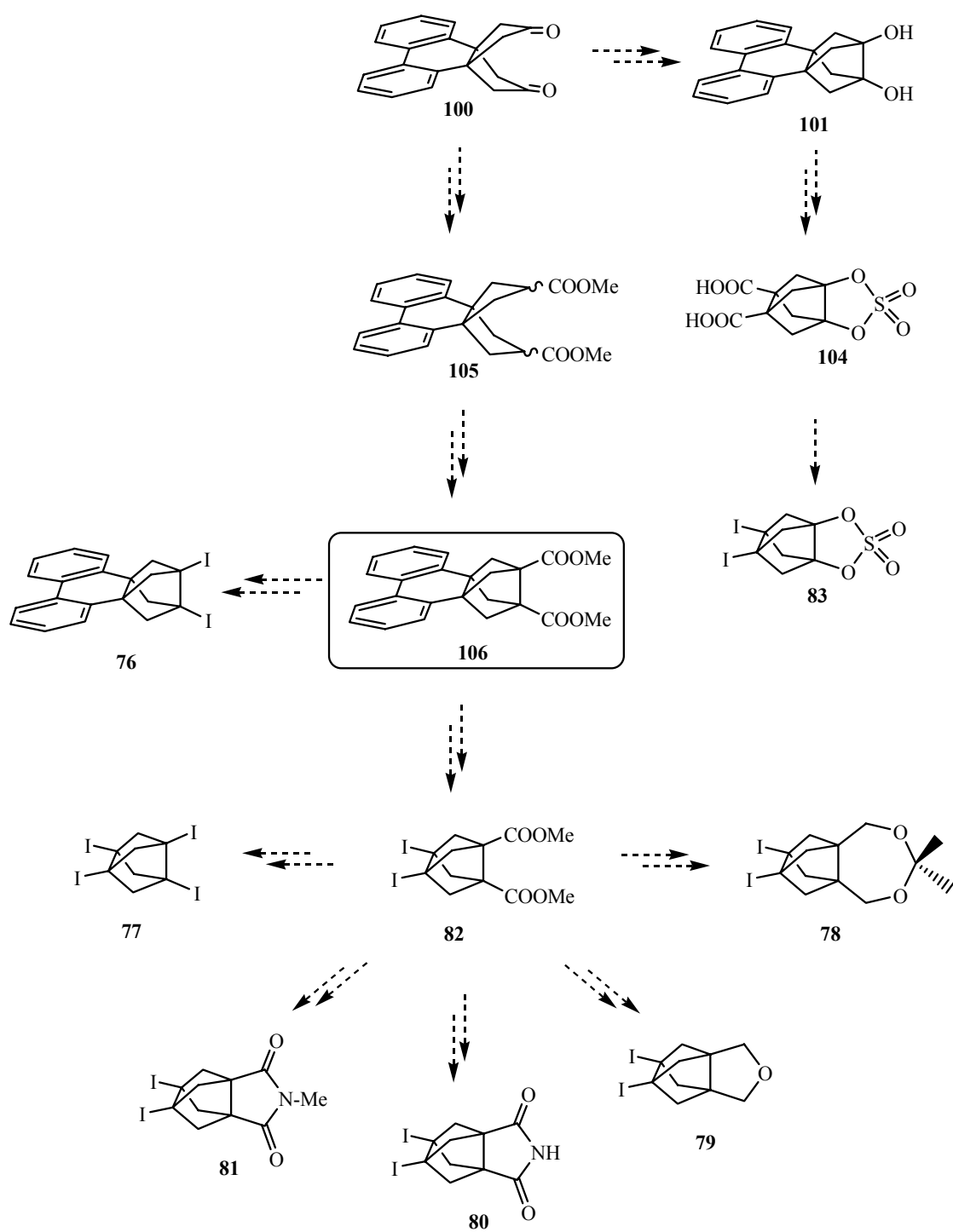


Figura 6.

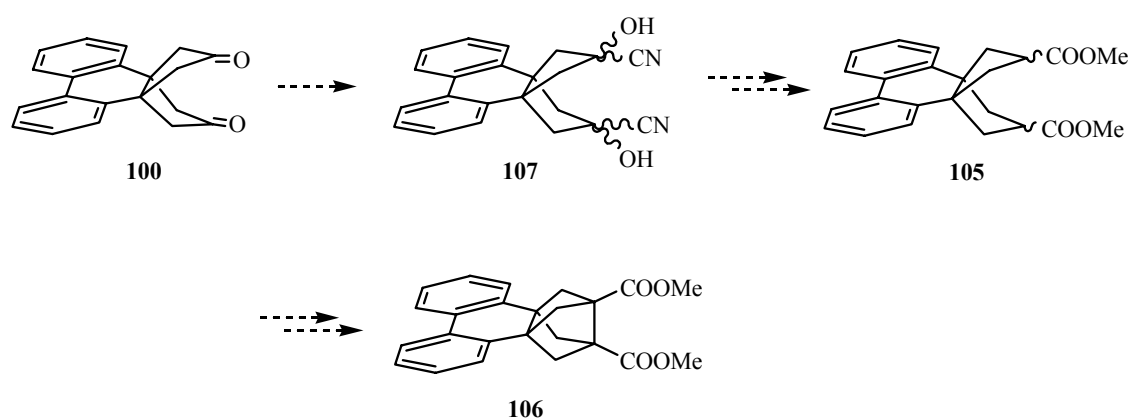
Considerando las secuencias sintéticas recogidas en los esquemas 16 y 18, al iniciar el presente trabajo nos planteamos utilizar como producto de partida la dicetona **100**, fácilmente asequible a partir de fenantrenoquinona utilizando la síntesis de Weiss,²⁹ para acceder a los compuestos yodados recogidos en la Figura 6. A partir de **100**, una secuencia similar a la recogida en el esquema 18 nos podría proporcionar el sulfato **83**, mientras que una secuencia similar a la del esquema 16 podría conducirnos al diéster **106**. A partir del diéster **106** podría accederse a **76** y, considerando la capacidad del grupo bifenilo de actuar como precursor de dos grupos carboxilo, no debería resultar difícil acceder al resto de compuestos diyodados deseados (Esquema 19).



Esquema 19.

1.2. Obtención de 3,7-(2,2'-bifenilén)tríciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxilato de dimetilo, **106**.

Inicialmente nos planteamos la preparación del diéster bisnoradamantánico **106** a partir de la dicetona **100** por homologación de las funciones carbonílicas de forma similar a como se había hecho con anterioridad con las dicetonas **86** y **87** (Esquema 16).

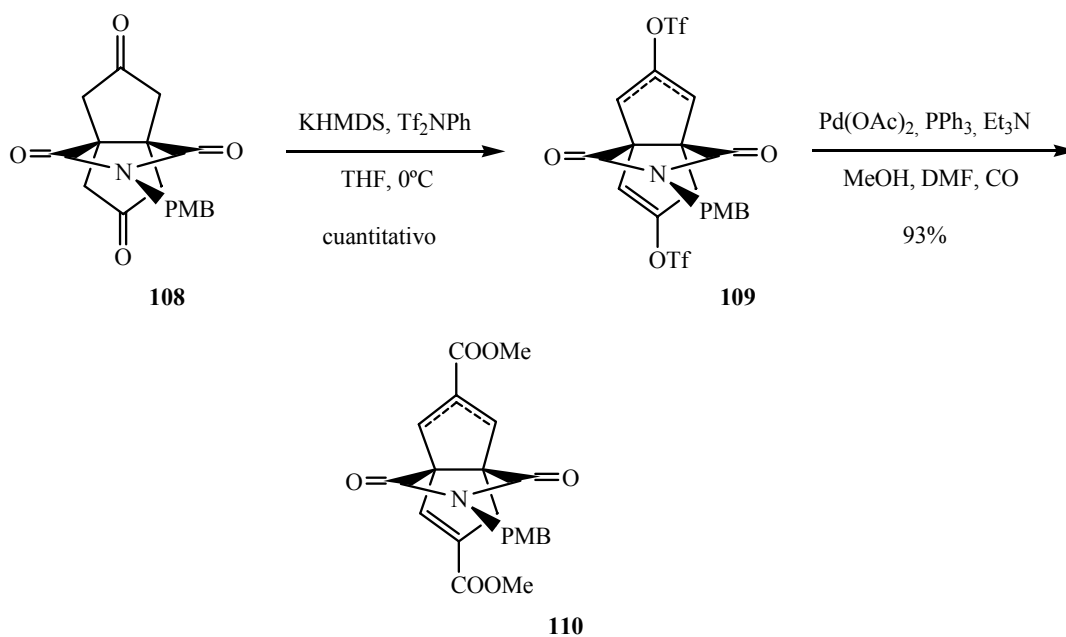


Esquema 20.

Sin embargo, varios ensayos encaminados a la conversión de la dicetona **100** en la mezcla de cianhidrinas **107** proporcionaron únicamente la recuperación de **100**, probablemente como consecuencia de la insolubilidad del producto de partida en el medio de reacción acuoso.

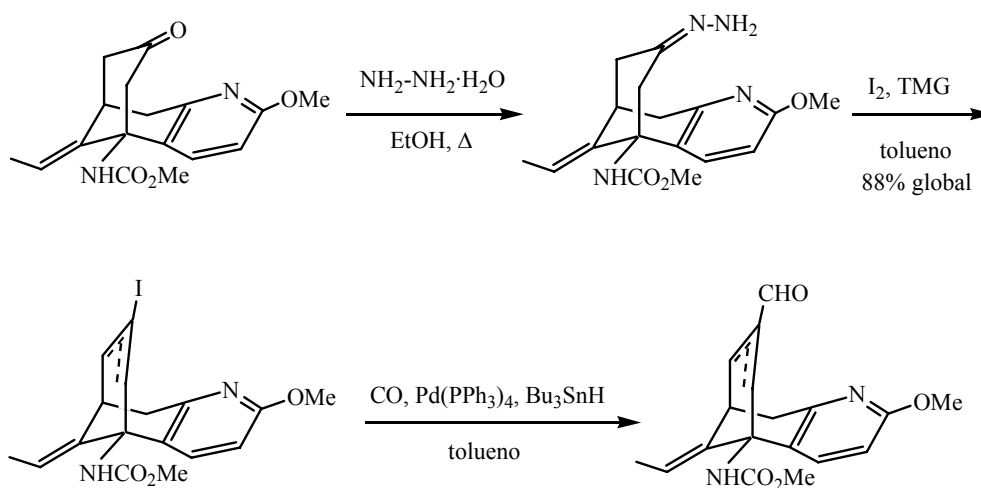
En 1996, Mink y Deslongchamps, describieron la conversión con rendimiento casi cuantitativo de la dicetona **108** en el diéster α,β -insaturado **110** vía el correspondiente bis-triflato de enol **109** (Esquema 21).³³

³³ D. Mink, G. Deslongchamps, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7035-7038.



Esquema 21.

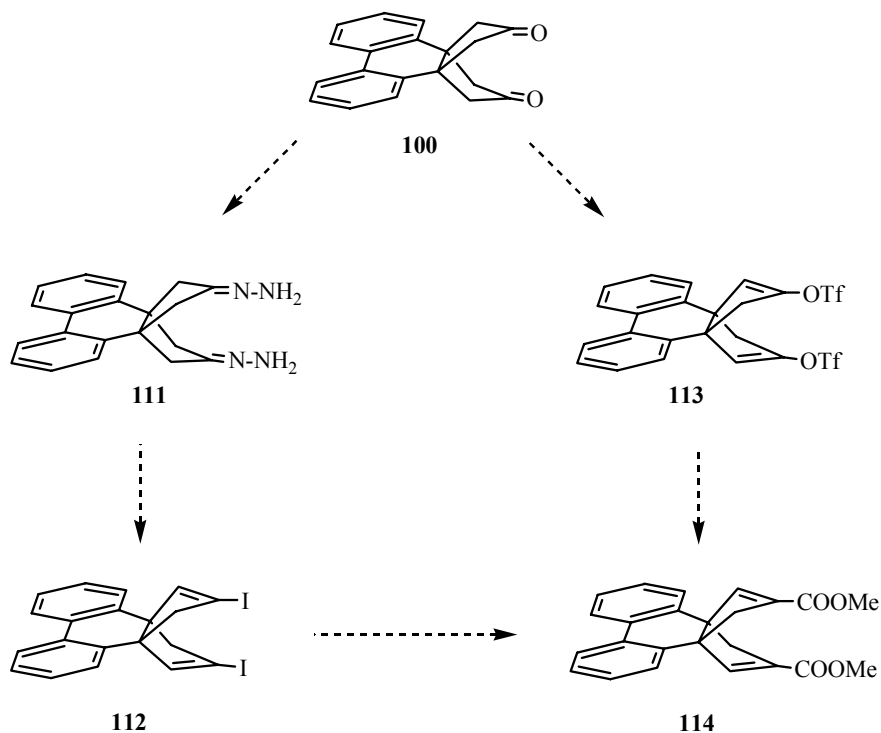
Alternativamente, es posible homologar cetonas a compuestos carbonílicos utilizando una secuencia de tres etapas que implica la transformación de la cetona en la correspondiente hidrazona, la conversión de ésta en un yoduro vinílico y, finalmente, una reacción de carbonilación catalizada por $\text{Pd}(0)$ (Esquema 22).³⁴



Esquema 22.

³⁴ S. Kaneko, N. Nakajima, M. Shikano, T. Katoh, S. Terashima, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5485-5506.

Considerando estos precedentes, nos planteamos evaluar las dos secuencias sintéticas con la idea de convertir la dicetona **100** en los diésteres **105**. Dados los elevados rendimientos obtenidos y la elevada similitud estructural del ejemplo descrito por Mink y Deslongchamps con nuestra dicetona, se consideró interesante estudiar primero esta transformación.



Esquema 23.

Cabe destacar que, paralelamente a la elaboración de la presente Tesis Doctoral, Carles Ayats, en el curso de su Tesis Doctoral, consiguió transformar la dicetona diéster **115** en el tetraester **117** con un rendimiento global del 69% (Esquema 24), utilizando condiciones similares a las descritas por Mink y Deslongchamps.³⁵

³⁵ C. Ayats, P. Camps, M. D. Duque, M. Font-Bardia, M. R. Muñoz, X. Solans, S. Vázquez, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8715-8718.



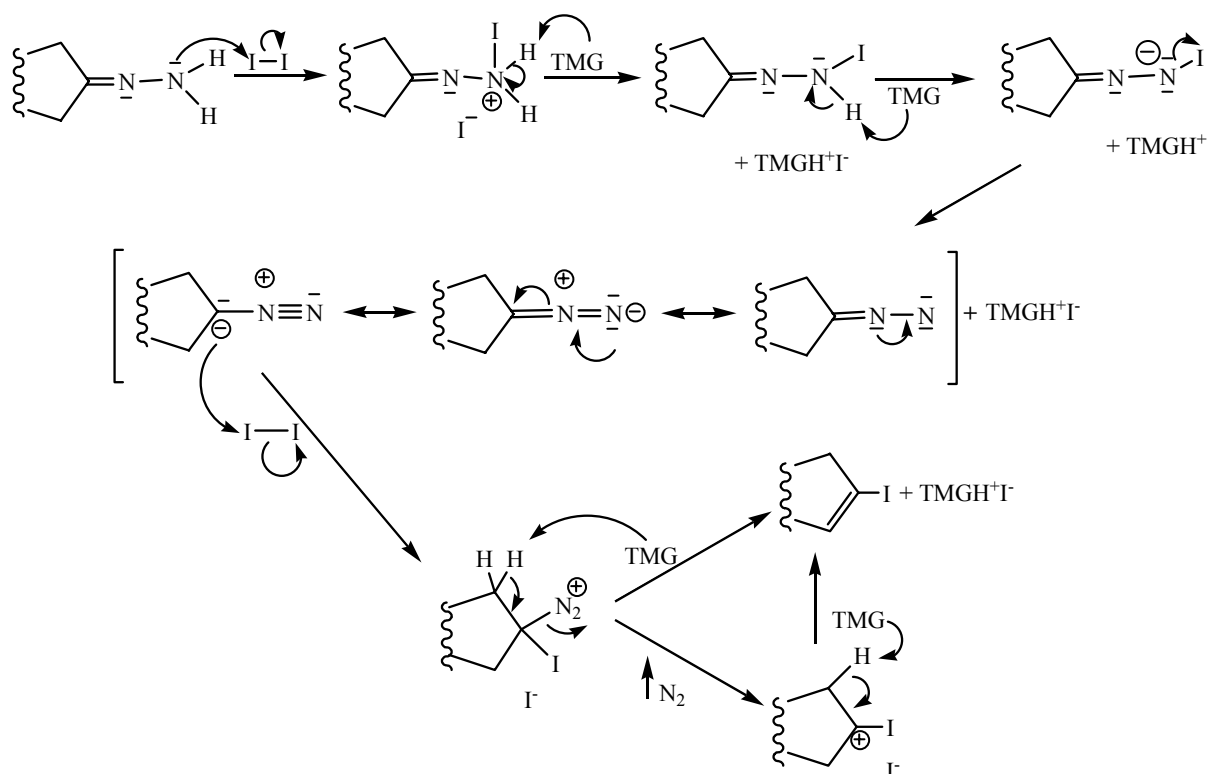
Esquema 24.

Considerando este resultado y el coste de los reactivos, estudiamos la preparación del diéster **114** via el yoduro vinílico **112**. Así, cuando la dicetona **100** se hizo reaccionar en el seno de etanol absoluto a 70 °C con un exceso de hidrazina monohidrato y trietilamina, se obtuvo con rendimiento prácticamente cuantitativo la bishidrazona **111**.

Disponiendo de la bishidrazona, se estudió la reacción de formación de yoduros vinílicos. Si bien el mecanismo de formación de un yoduro vinílico a partir de la correspondiente hidrazona implica el uso de 2 moles de yodo y 3 moles de base por mol de hidrazona,³⁶ observamos que en toda la bibliografía consultada se utilizaban grandes excesos de yodo y base (Esquema 25).³⁷

³⁶ D. H. R. Barton, R. E. O'Brien, S. Sternhell, *J. Chem. Soc.* **1962**, 470-476.

³⁷ Durante la redacción de la presente Memoria, Quiclet-Sire y Zard han descartado que esté implicado un proceso radicalario, demostrando inequívocamente la intermediación de un diazocompuesto. B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2006**, 1831-1832.



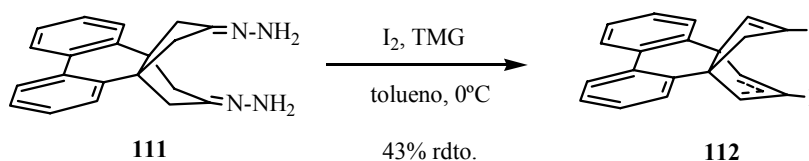
Esquema 25.

Barton realizó un profundo estudio de las condiciones experimentales más adecuadas para esta transformación, abordando aspectos como el efecto de la base (favorecían la reacción las bases fuertes derivadas de guanidina y que estuvieran impedidas estéricamente), el efecto del disolvente (encontró que tolueno, éter dietílico o THF eran los disolventes de elección y debían estar anhidros), o el orden de adición de los reactivos (aunque preferentemente el experimento se realizaba por adición de una disolución de yodo sobre una disolución de la hidrazona y base, se podía hacer una adición inversa, es decir, adicionar una disolución de la hidrazona sobre la disolución de yodo y base). En sus trabajos iniciales, Barton utilizaba como condiciones optimizadas para toda una serie de hidrazonas las proporciones hidrazona/base/yodo de 1:5.3:3.2.³⁸ No obstante, en un procedimiento descrito en *Organic Syntheses* se describe la utilización de proporciones más elevadas de base y más bajas de yodo (1:9:2),³⁹ y, más recientemente, Terashima y col. han descrito la utilización de proporciones de base más elevadas (1:10.4:3.05).³⁴

³⁸ a) D. H. R. Barton, G. Bashiardes, J.-L. Fourrey, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1605-1608. b) D. H. R. Barton, G. Bashiardes, J.-L. Fourrey, *Tetrahedron* **1988**, 44, 147-162.

³⁹ D. H. R. Barton, M. Chen, J. Cs. Jászberényi, D. K. Taylor, *Org. Synth. Coll.* **1998**, 9, 147-150.

En nuestro caso, un primer ensayo con la bishidrazona **111** (entrada 1, Tabla 2), realizado adicionando gota a gota una disolución de yodo y base en tolueno sobre una suspensión de **111** en el seno de tolueno anhidro a 0 °C,³⁴ proporcionó un crudo en el que obteníamos casi cuantitativamente el peso esperado y que analizado por RMN de ¹H parecía bastante limpio. Sin embargo, la absorción de este crudo en sílica y su posterior desorción con AcOEt/hexano, proporcionó la mezcla de yoduros vinílicos **112** únicamente con un 43% de rendimiento (Esquema 26).



Esquema 26.

Considerando las diversas condiciones experimentales descritas en la bibliografía, nos planteamos optimizar las condiciones de obtención de los yoduros vinílicos **112**. Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 2.

	Disolvente	Temperatura	Proporciones ^a	Rdto. de 112 (%)
1	tolueno ^b	0 °C	1:18.3:10.7	43
2	éter ^b	0 °C	1:18.3:10.7	31
3	THF ^b	0 °C	1:18.3:10.7	12
4	éter ^c	-10 °C	1:18.3:10.7	61
5	éter ^c	-10 °C	1:18.3:8	63
6	éter ^c	-10 °C	1:19.9:8	67
7	éter ^d	-10 °C	1:19.9:8	71
8	éter ^d	-10 °C	1:15:6	68

^a Relación hidrazona:base:yodo

^b El yodo se adicionó disuelto junto con la base a la suspensión de hidrazona

^c El yodo se adicionó disuelto a la suspensión de hidrazona y base

^d El yodo se adicionó sólido a la suspensión de hidrazona y base

Tabla 2. Condiciones y rendimientos en la conversión de **111** en **112**.

Primero se probaron los disolventes de elección de Barton (entradas 1, 2 y 3). Si bien el rendimiento fue superior en el caso de utilizar tolueno como disolvente, decidimos utilizar éter dietílico por varios motivos:

- a) el yodo y la tetrametilguanidina son considerablemente más solubles en éter dietílico que en tolueno lo que facilitaba el proceso de adición,
- b) el crudo de reacción era considerablemente más limpio (RMN de ^1H) y
- c) el proceso de purificación era mucho más rápido.

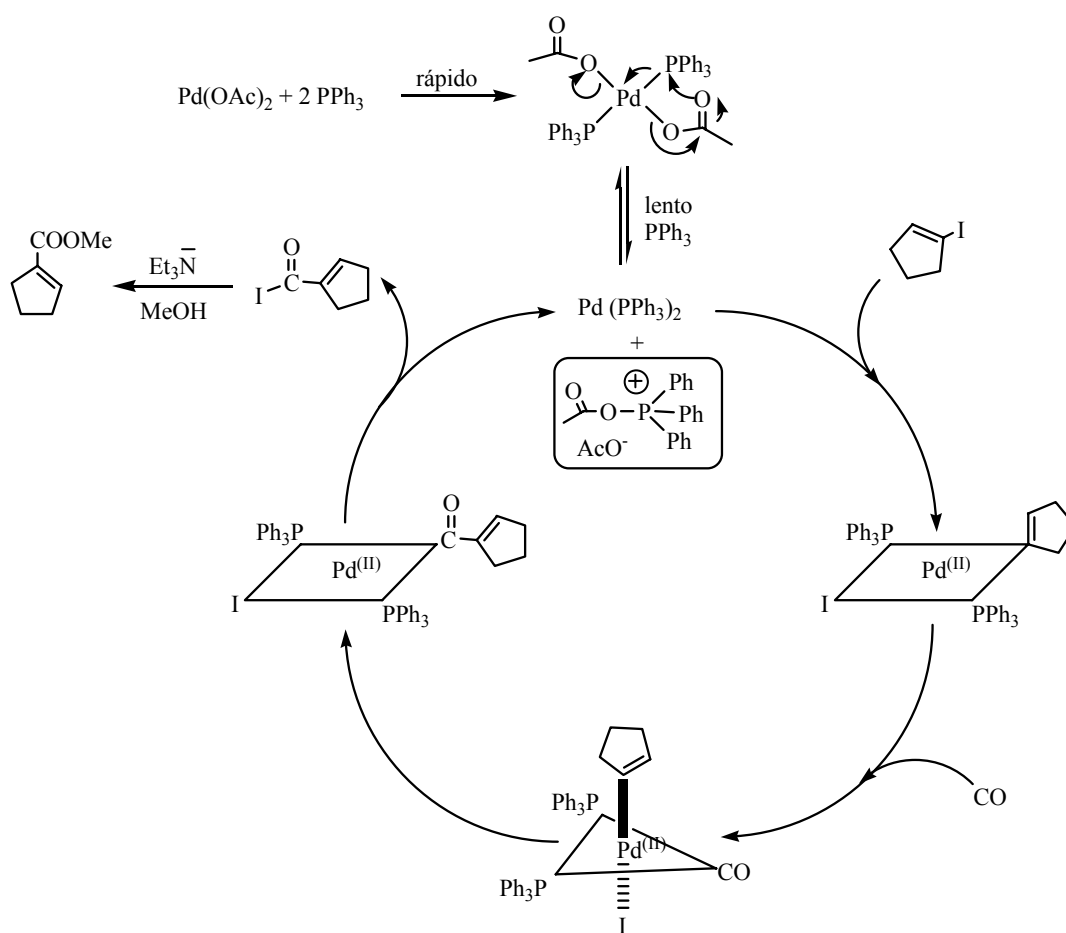
Una vez seleccionado el disolvente, observamos que al disminuir la temperatura de trabajo a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y adicionar el yodo sobre una suspensión de la hidrazona con la base, se doblaba el rendimiento (compárense las entradas 2 y 4). Mientras que pequeñas variaciones en los excesos de base y yodo utilizados tenían poca influencia en el rendimiento, se obtuvo un resultado muy interesante cuando comprobamos que podíamos adicionar el yodo sólido en pequeñas porciones a la suspensión de hidrazona y base en éter dietílico sin necesidad de disolverlo previamente, lo que condujo a un pequeño aumento del rendimiento (entrada 7) y, lo que era más importante, se facilitaba considerablemente el procedimiento experimental y se pudieron disminuir los excesos de yodo y base utilizados. Así, adicionando en porciones el yodo sólido a una suspensión de **111** y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG) en el seno de éter dietílico a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, podíamos obtener, de forma repetitiva, una mezcla estereoisomérica de yoduros vinílicos *sin*- y *anti*-**112**, en proporción aproximada 1.1:1 (RMN de ^1H) con un 68% de rendimiento (entrada 8).

Disponiendo de la mezcla estereoisomérica de yoduros vinílicos **112** se procedió a estudiar la reacción de metoxicarbonilación. La carbonilación de yoduros vinílicos o triflatos de enol mediante el uso de un catalizador de paladio es una reacción muy estudiada.⁴⁰ Mecanísticamente, la reacción transcurre mediante un ciclo catalítico donde el catalizador de Pd(0) se genera *in situ* a partir de trifenilfosfina y acetato de paladio(II).⁴¹ Una vez generado, el Pd(0) se inserta en el enlace C–I mediante un mecanismo de adición oxidante, originando un reactivo organometálico de geometría planocuadrada que experimenta inserción de una molécula de monóxido de carbono en la esfera de coordinación del complejo formado, provocando un cambio a geometría de bipirámide trigonal. A continuación, el monóxido de

⁴⁰ a) R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 1097-1119. b) R. Skoda-Földes, J. Horváth, Z. Tuba, L. Kollár, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 586, 94-100.

⁴¹ C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, 11, 3009-3013.

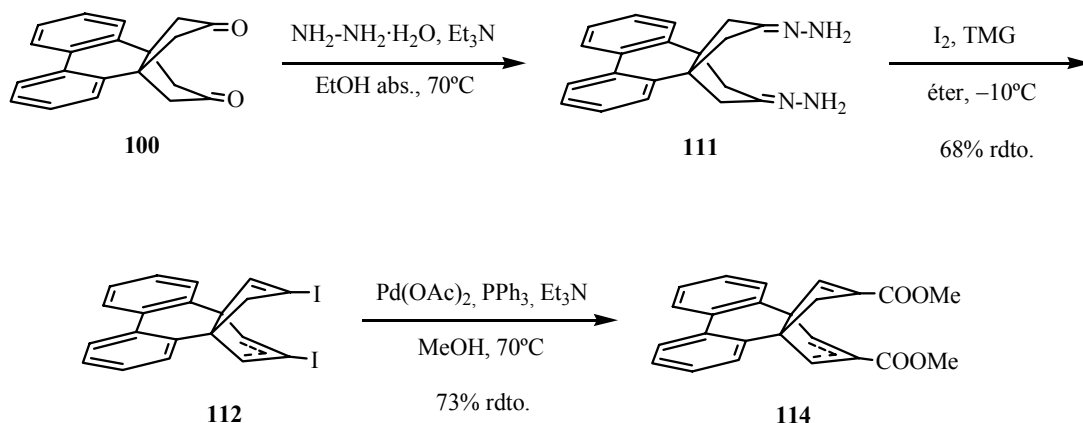
carbono se inserta en el enlace Pd–C, retomando el complejo una geometría planocuadrada. Finalmente, la eliminación reductiva del haluro de acilo libera el Pd(0) que reinicia otro ciclo catalítico (Esquema 27). Por su parte, el yoduro de acilo liberado reacciona con el metanol generando el correspondiente éster metílico. Cabe destacar que, aunque el disolvente de elección para la reacción de metoxicarbonilación suele ser DMF, con el metanol utilizado como reactivo en exceso, en nuestro caso utilizamos metanol como disolvente.



Esquema 27.

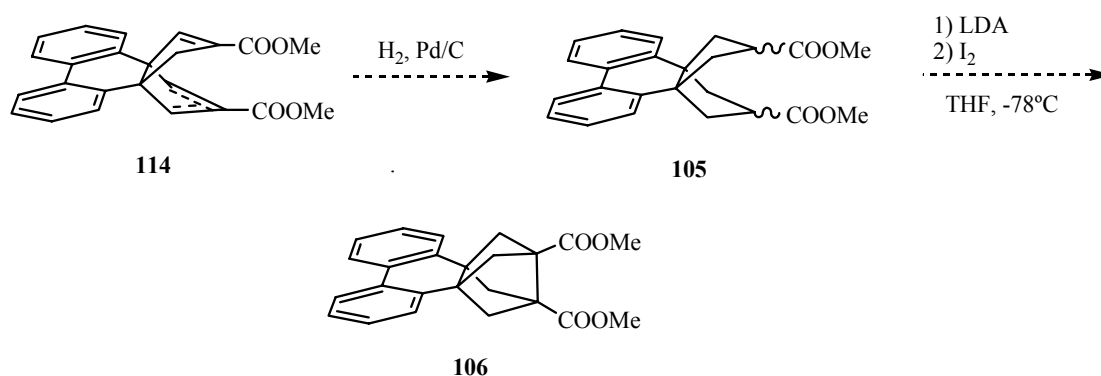
Cuando se hizo reaccionar la mezcla de yoduros vinílicos en el seno de metanol en presencia de acetato de paladio, trifenilfosfina y trietilamina en atmósfera de monóxido de carbono y a una temperatura no superior a 70 °C, se obtuvo la mezcla estereoisomérica deseada de diésteres α,β -insaturados **114**. La sublimación del crudo a 215 °C/1-2 torr condujo a la mezcla de diésteres pura con un 73% de rendimiento (Esquema 28). Cabe destacar en este punto la importancia de sublimar la mezcla de diésteres **114**, ya que si ésta no se purificaba

por sublimación, la hidrogenación posterior no funcionaba. Tal y como era previsible, la mezcla de ésteres α,β -insaturados **114** guardaba la proporción de los isómeros *sin*- y *anti*-**112** de partida de 1.1:1.



Esquema 28.

Disponiendo de la mezcla de diésteres α,β -insaturados **114**, nos encontrábamos en condiciones de seguir la secuencia sintética descrita con anterioridad en nuestro grupo para acceder al núcleo bisnoradamantánico, ésto es, hidrogenación catalítica de **114** a **105** y ciclación oxidativa de los bisenolatos de litio de la mezcla estereoisomérica de los diésteres **105** (Esquema 29).



Esquema 29.

Si bien los dinitrilos α,β -insaturados **90** y **91** se podían hidrogenar a presiones relativamente bajas (3 y 20 atm respectivamente, Esquema 16), en nuestro caso la hidrogenación de **114** a presiones similares permitió únicamente recuperar el producto de

partida inalterado. Además, **114** es muy insoluble en metanol, disolvente en el que se lleva a cabo la hidrogenación de **90** y **91**, por lo que tuvimos que recurrir a una mezcla de AcOEt/MeOH en proporción 1/1 para facilitar la disolución del producto de partida. En estas condiciones y con presiones de 440 psi (~30 atm) se consiguió obtener **105** en forma de mezcla de los tres posibles estereoisómeros, con rendimientos muy elevados aunque con tiempos de reacción relativamente largos. Cuando se utilizaron cantidades mayores de catalizador y presiones más elevadas (660 psi, ~45 atm) para acortar el tiempo de reacción, se observó (RMN de ^1H) la hidrogenación parcial del sistema bifenílico.

Por RMN de ^1H observamos que la relación en la que se encontraban los 3 estereoisómeros era *endo,endo*-/*endo,exo*-/*exo,exo*-**105** = 1:0.32:0.05. A partir de dicha mezcla de reacción se pudo cristalizar el estereoisómero mayoritario, cuyo análisis por difracción de rayos X permitió identificarlo inequívocamente como el estereoisómero *endo,endo*-**105** (véase anexo 2 y material suplementario en CD). Para caracterizar completamente los otros dos estereoisómeros realizamos la isomerización parcial de una mezcla de **105** en el seno de metanol anhidro, en presencia de metóxido sódico.⁴² Tras la isomerización, la proporción de isómeros pasaba a ser *endo,endo*-/*endo,exo*-/*exo,exo*-**105** = 1:3.5:2.1. La cromatografía en columna de esta nueva mezcla y posterior cristalización de diferentes fracciones enriquecidas en los otros dos isómeros permitió la caracterización total de éstos. El análisis por difracción de rayos-X de un monocristal del producto inicialmente minoritario permitió asignarlo inequívocamente como el estereoisómero *exo,exo*-**105**, lo que permitió identificar el estereoisómero restante como *endo,exo*-**105** (véase anexo 3 y material suplementario en CD).

Como ya hemos comentado, la etapa clave de la secuencia sintética utilizada en el grupo para la obtención de los derivados bisnoradamantánicos consistía en el acoplamiento oxidativo de los correspondientes bis-enolatos de litio de los diésteres de partida. Aunque este tipo de reacción puede realizarse con numerosos agentes oxidantes como Cu(II),⁴³ Ag(I),⁴⁴ Fe(III)⁴⁵ Ti(IV),⁴⁶ KMnO₄⁴⁷ o (NH₄)₂S₂O₈,⁴⁸ en general la oxidación de iones enolato

⁴² H. Park, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5378-5379.

⁴³ a) M. W. Rathke, A. Lindert, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4605-4606. b) Y. Ito, T. Konoike, T. Harada, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1487-1493. c) J. H. Babler, S. J. Sarussi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3462-3464.

⁴⁴ Y. Ito, T. Konoike, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 649-651.

⁴⁵ R. H. Frazier, Jr., R. L. Harlow, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5408-5411.

⁴⁶ I. Ojima, S. M. Brandstadter, R. J. Donovan, *Chem. Lett.* **1992**, 1591-1594.

⁴⁷ E. M. Kaiser, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3659-3660.

⁴⁸ A. H. Pagano, H. Shechter, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 295-303.

derivados de ésteres α,α -disustituidos funciona mucho mejor con yodo,³⁰ por lo que éste ha sido el reactivo de elección en los trabajos realizados por nuestro grupo.

Para la generación de los enolatos de litio, el grupo había utilizado en casos anteriores como base el diisopropilamiduro de litio (LDA) comercial (Aldrich). Sin embargo, cuando se ensayó este método con una mezcla *endo,endo*-/*endo,exo*-**105** = 1:0.25, no se obtuvo el producto deseado (Entrada 1, Tabla 3). Dado que los compuestos organolíticos son relativamente inestables, decidimos utilizar LDA preparado *in situ* a partir de diisopropilamina y *n*-butillitio con una mezcla estereoisomérica similar a la anterior, pero tampoco se obtuvo el producto deseado (entrada 2). En ambos casos se obtuvieron mezclas complejas, en las que era mayoritario el producto de partida. Por espectrometría de masas se observaba también la formación de compuestos yodados en la posición α -carbonílica y productos que podrían proceder de procesos tipo Dieckmann.

	Proporciones 105			Base	Método	Rdto de 106 (%)
	<i>endo,endo</i> -	<i>endo,exo</i> -	<i>exo,exo</i> -			
1	1	0.25	---	LDA ^a	A	---
2	1	0.33	0.04	LDA ^b	A	---
3	1	16	3.4	LDA ^a	A	20
4	1	15.8	8.3	LiHMDS ^b	A	41
5	1	16	3.4	LiHMDS ^b	B	55
6	1	0.33	0.04	LiHMDS ^b	B	68 ^c
7	1	0.31	0.05	LiHMDS ^b	B	80 ^d

^a Producto comercial

^b Generado *in situ* a partir de la correspondiente amina y *n*-BuLi.

^c Partiendo de 1.33 mmol de **105**

^d Partiendo de 49.2 mmol de **105**

Método A: generación del enolato a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y adición de yodo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Método B: generación del enolato y adición de yodo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tabla 3. Condiciones y rendimientos en la conversión de **105** en **106**.

Con el fin de descartar la posibilidad de que fuera la proporción de estereoisómeros lo que estaba impidiendo el buen funcionamiento de la reacción, se epimerizó y cristalizó una mezcla de diésteres. Así, cuando se realizó la ciclación oxidativa con la nueva mezcla enriquecida en los otros dos estereoisómeros y LDA comercial (entrada 3), se obtuvo el

diéster ciclado deseado **106** aunque con bajo rendimiento (20%). Este resultado parece indicar que no todos los estereoisómeros se comportan de la misma manera en esta reacción.

Si bien se había conseguido obtener el producto deseado, el bajo rendimiento logrado nos hizo seguir buscando unas condiciones óptimas de reacción. En paralelo a la realización de estos estudios, en nuestro grupo se habían obtenido excelentes resultados en la generación de enolatos utilizando hexametildisilazano de litio (LiHMDS) como base,⁴⁹ por lo que nos planteamos la posibilidad de utilizar esta base, generándola *in situ* a baja temperatura por adición de *n*-BuLi a una disolución de HMDS en THF anhidro.

Así, al trabajar con una muestra en proporción de estereoisómeros similar a la de la entrada 3, pero utilizando LiHMDS, obtuvimos **106** con un 41% de rendimiento (entrada 4).

Todos los ensayos realizados se habían llevado a cabo formando el enolato a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y adicionando el yodo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (condiciones A), tal y como se había trabajado tradicionalmente en nuestro grupo. Cuando utilizando LiHMDS se generó el enolato y se adicionó el yodo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (condiciones B), el rendimiento de **106** se incrementó hasta el 55% (entrada 5).⁵⁰

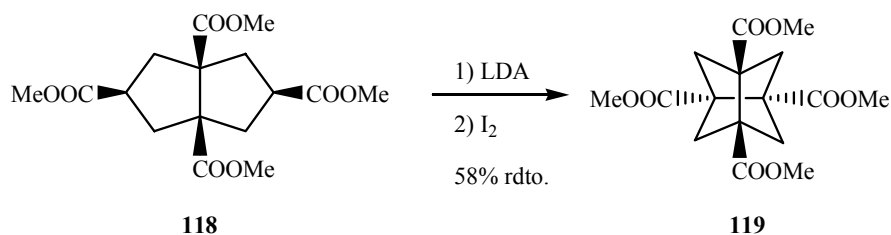
Cabe destacar que, aunque la comparación de los resultados de las entradas 1 y 3, parece indicar una dependencia entre la composición de la mezcla de estereoisómeros y el rendimiento, partiendo de una muestra muy mayoritaria en el estereoisómero *endo,endo*-**105**, operando en las condiciones B, el rendimiento fue incluso superior, alcanzando un 68% (entrada 6). Este resultado mostró que la proporción de los diferentes estereoisómeros no era realmente tan importante como habíamos pensado en un principio. En subsiguientes operaciones con mezclas de estereoisómeros en proporciones muy similares a las que se utilizaron en la entrada 6, se obtuvieron repetitivamente resultados muy similares. Únicamente en una reacción en la que se trabajó a mucha mayor escala, se alcanzó un rendimiento del 80%.

Cabe destacar que, en paralelo a este trabajo, Carles Ayats, en su Tesis Doctoral realizó el acoplamiento oxidativo del tetraéster **118**, obteniendo el bisnoradamantano **119** con un 58% de rendimiento utilizando LDA como base (Esquema 30). Curiosamente, la utilización de LiHMDS en este caso proporcionaba el producto ciclado con rendimientos muy inferiores.^{35,51}

⁴⁹ a) Laura Sánchez, Tesis Doctoral, **2006**, Universitat de Barcelona, Barcelona. b) A. González, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1353-1360.

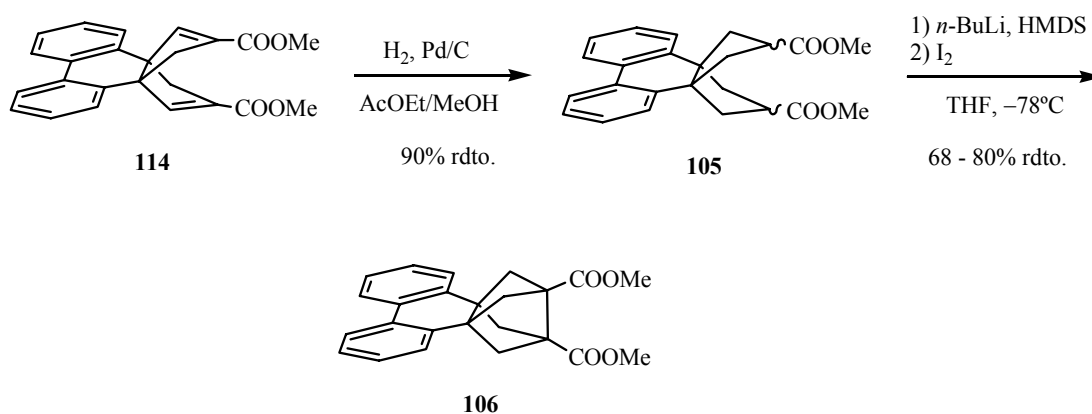
⁵⁰ En las reacciones con LDA la desprotonación se hacía a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la adición del yodo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

⁵¹ Carles Ayats, Tesis Doctoral, Universitat de Barcelona, Barcelona, (en redacción).



Esquema 30.

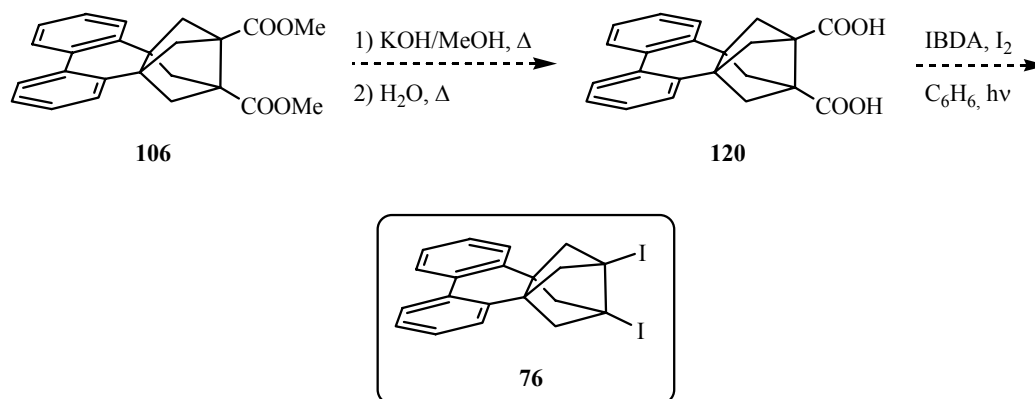
Finalmente, si bien la secuencia utilizada rutinariamente en el grupo para la homologación de funciones carbonílicas a ésteres no había funcionado con la dicetona de partida **100**, habíamos sido capaces de acceder al derivado tricíclico **106** mediante una secuencia alternativa que transcurría con buenos rendimientos.



Esquema 31.

1.3. Obtención de 1,5-(2,2'-bifenil)-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, 76.

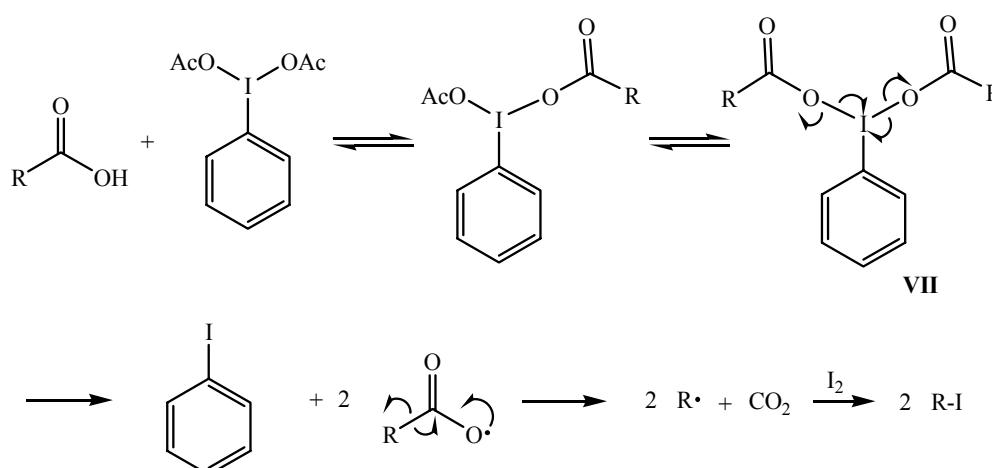
Disponiendo de **106**, no parecía difícil acceder al derivado diyodado **76** (Esquema 32) utilizando una secuencia análoga a la ya comentada en los esquemas 16 y 18, ésto es, saponificación de los ésteres y yodod Descarboxilación del diácido intermedio **120**.



Esquema 32.

Efectivamente, el tratamiento de **106** con una disolución metanólica de KOH al 10% a reflujo durante 2 horas, posterior adición de agua y reflujo durante dos horas más, seguido de evaporación del metanol, acidificación de las aguas básicas y posterior filtración y secado del precipitado formado, proporcionó el diácido **120** con un 98% de rendimiento.

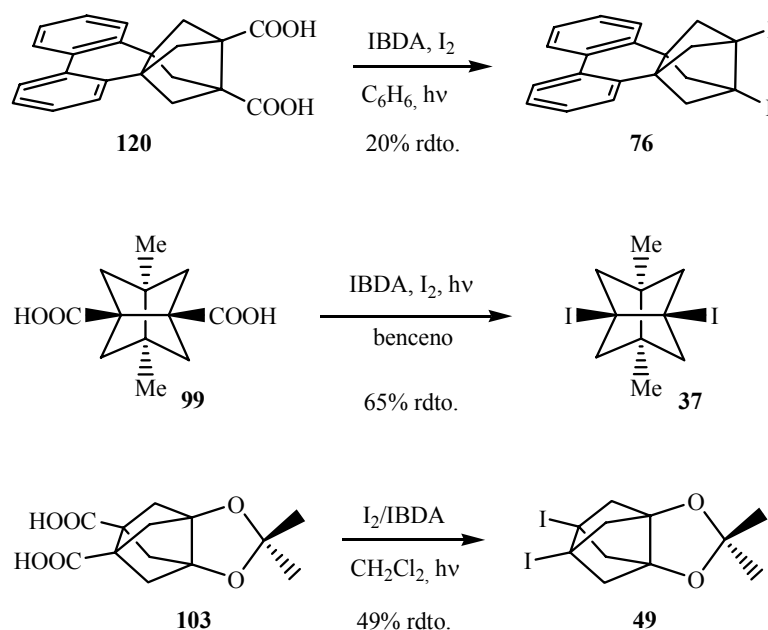
Disponiendo de **120**, nos planteamos la reacción de yododescarboxilación. El mecanismo de esta reacción es similar al de la clásica reacción de Hunsdiecker (Esquema 33). En una primera etapa los dos grupos acetoxi del IBDA son reemplazados por grupos carboxilato del ácido dando lugar a un nuevo compuesto de yodo hipervalente, **VII**. Este compuesto **VII** experimenta homólisis inducida fotoquímicamente proporcionando un radical alcóxicarbonilo que, por descarboxilación, origina un radical alquilo que es capturado por el yodo presente en el medio.⁵²



Esquema 33.

⁵² D. Crich, *The Hunsdiecker and Related Reactions*, en *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, S. V. Ley, Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 7, p 723-725.

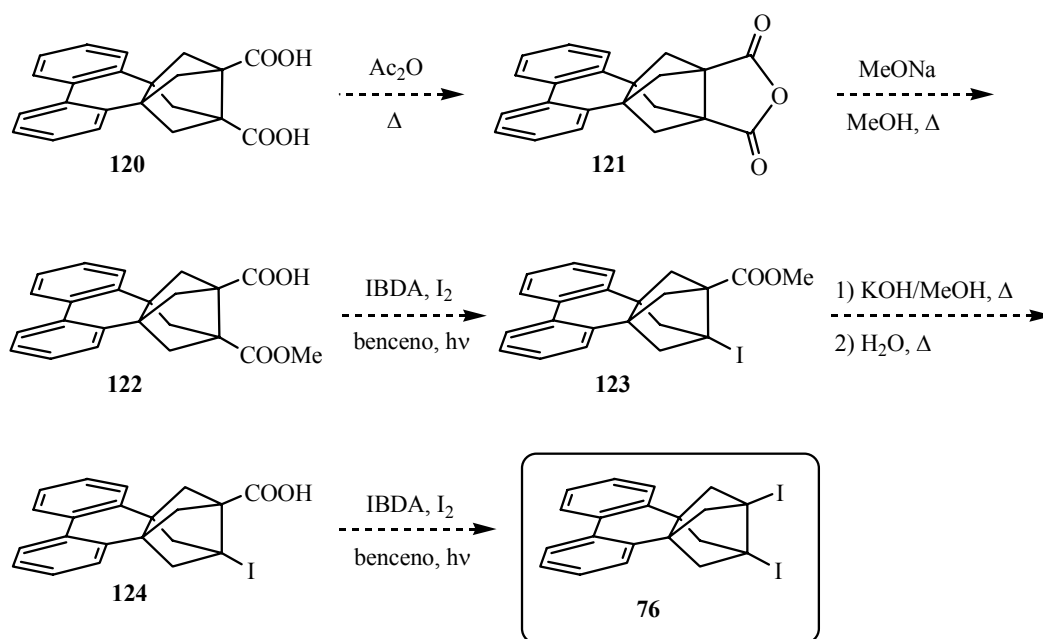
En nuestro caso, cuando ensayamos la doble yododescarboxilación de **120** con IBDA y yodo en el seno de benceno anhidro, condiciones utilizadas con anterioridad en el grupo,²⁴ obtuvimos el compuesto deseado, **76**, pero únicamente con un 20% de rendimiento, recuperándose un 55% de producto de partida. En claro contraste, la yododescarboxilación de **99** proporcionaba **37** con un 65% de rendimiento, y la yododescarboxilación de **103** proporcionaba **49** con un 49% de rendimiento.



Esquema 34.

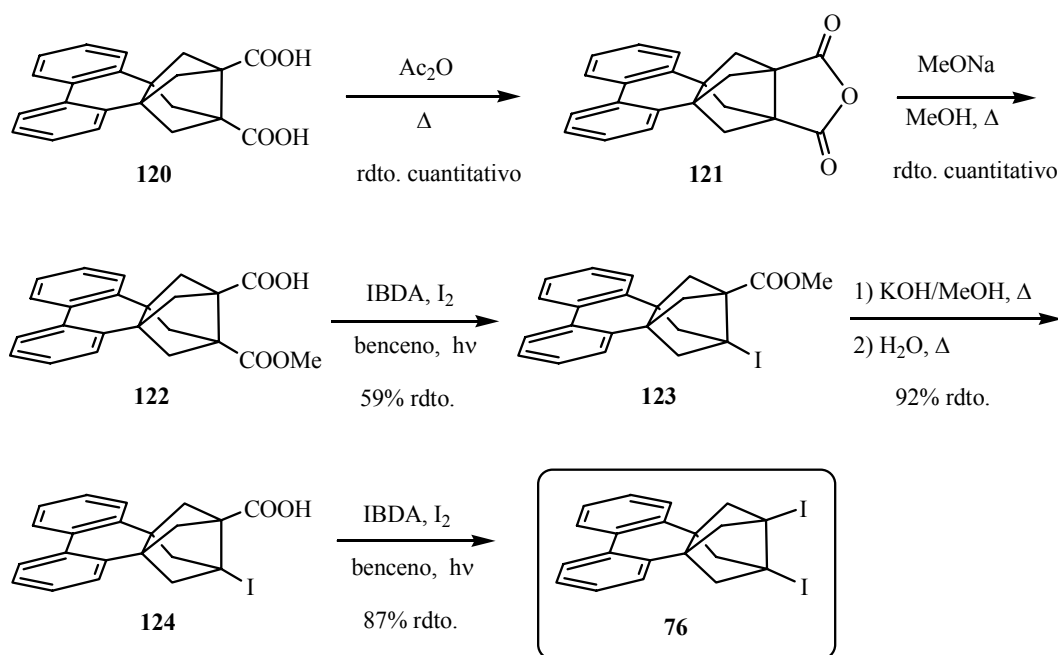
El bajo rendimiento obtenido en la doble yododescarboxilación lo atribuimos a la baja solubilidad de **120** en el medio de reacción. Por este motivo, planteamos una secuencia alternativa que si bien presentaba un mayor número de etapas, *a priori* favorecería la solubilidad en la etapa de yododescarboxilación. La idea básica implicaba llevar a cabo la yododescarboxilación de cada grupo carboxilato por separado, según la secuencia recogida en el Esquema 35.⁵³

⁵³ Una secuencia similar ya se había utilizado con anterioridad en el grupo para otros compuestos bisnoradamantánicos relacionados. Véase: P. Camps, A. E. Lukach, R. A. Rossi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5366-5373.



Esquema 35.

La deshidratación de **120** con anhídrido acético a reflujo seguido del tratamiento del anhídrido **121** obtenido con metóxido sódico en el seno de metanol anhidro a reflujo proporcionó el hemiéster **122** con rendimiento cuantitativo. En este caso, la reacción de yododescarboxilación de **122** en el seno de benceno anhidro rindió el yodoéster **123** con un 59% de rendimiento. La hidrólisis de **123** en medio básico proporcionó el yodoácido **124** con un 92% de rendimiento. Finalmente, la yododescarboxilación de **124** condujo al compuesto diyodado deseado **76** con un 87% de rendimiento.

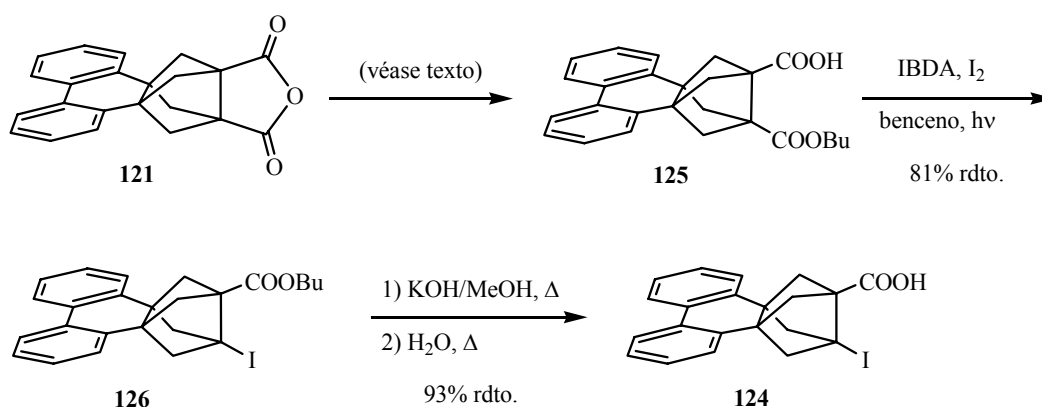


Esquema 36.

Tal y como nos habíamos planteado, al llevar a cabo las reacciones de yododescarboxilación por separado se mejoraba considerablemente el rendimiento global del proceso de conversión del diácido **120** en el compuesto diyodado **76**, incrementándose desde un 20 a un 48% el rendimiento global.

Con el objetivo de aumentar todavía más el rendimiento global y dado que la segunda yododescarboxilación transcurría con un rendimiento (87%) muy superior a la primera (59%), nos planteamos la preparación de un hemiéster que contuviera una cadena más lipófila, con la idea de mejorar todavía más la solubilidad del intermedio sintético en el medio de reacción y así optimizar el rendimiento de la primera yododescarboxilación. Sin embargo, la reacción del anhídrido **121** con butóxido sódico/*n*-butanol anhidro no proporcionó el hemiéster deseado **125**. Cuando **121** se hizo reaccionar con NaH/*n*-BuOH anhidro en el seno de THF anhidro,⁵⁴ se obtuvo el hemiéster butílico **125** pero únicamente con un 36% de rendimiento. Además, esta transformación presentaba problemas de reproducibilidad. Considerando estos problemas, aunque la yododescarboxilación del hemiéster **125** con IBDA y yodo en el seno de benceno anhidro a reflujo proporcionó el yodoéster **126** con un 81% de rendimiento y la hidrólisis en medio básico proporcionó el yodoácido **124** con un rendimiento del 93%, optamos por abandonar esta secuencia sintética.

⁵⁴ D. P. Kelly, A. K. Serelis, D. H. Solomon, P. E. Thompson, *Aust. J. Chem.* **1987**, 40, 1631-1639.



Esquema 37.

En paralelo al trabajo recogido en los esquemas 36 y 37, estudiamos otra posible solución para incrementar el rendimiento de obtención de **76** por doble yododescarboxilación del diácido **120**. En los trabajos originales de Suárez y col.³² y Moriarty y col.³¹ se habían utilizado como disolventes ciclohexano, tetracloruro de carbono y benceno. Aunque este método de yododescarboxilación con yodo e IBDA se ha utilizado posteriormente de forma habitual en la bibliografía, no se había estudiado la utilización de otros disolventes. Por eso, nos planteamos realizar la transformación de **120** en **76** utilizando diferentes disolventes (Tabla 4).

	120 (mmol)	Disolvente	IBDA (mmol)	Yodo (mmol)	t _r	Rdto de 76 (%)
1	0.58	Benceno	2.54 ^a	2.54 ^a	4+15	20
2	0.29	MeOH	1.28 ^a	1.28 ^a	4+18	0 ^d
3	0.29	CH ₂ Cl ₂	1.28 ^a	1.28 ^a	5+3	36
4	0.29	DMF/MeCN	1.28 ^a	1.28 ^a	4+16	0
5	0.29	MeCN	1.28 ^a	1.28 ^a	4+18	54
6	0.29	MeCN	0.64 ^b	0.64 ^b	6	40
7	0.29	MeCN	0.64 ^b	0.64 ^b	22	40
8	0.29	MeCN	0.78 ^c	0.78 ^c	3+17	61

^a Añadido en dos porciones idénticas.

^b Añadido en una única porción.

^c Se añadió una primera porción de 0.64 mmol y una segunda de 0.14 mmol.

^d Se obtuvo el diéster **106** con rendimiento cuantitativo.

Tabla 4. Condiciones y rendimientos de la doble yododescarboxilación de **120** a **76**.

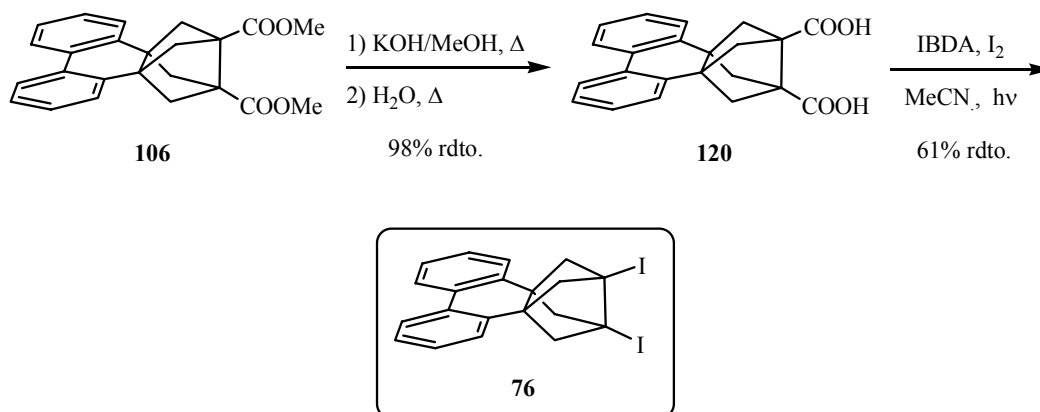
Como ya hemos comentado, la reacción de **120** en el seno de benceno anhidro en las condiciones habituales del grupo (dos adiciones de 2.2 moles de IBDA y yodo), condujo a **69** con un 20% (entrada 1). Al utilizar metanol anhidro, disolvente en el que el diácido de partida es soluble, se observó la formación cuantitativa del diéster **106** (entrada 2).⁵⁵

La utilización de diclorometano anhidro incrementó el rendimiento de la reacción hasta el 36% (entrada 3). Mientras que la utilización de una mezcla de DMF/acetonitrilo en proporción 1.2/1 (entrada 4) condujo a una mezcla compleja donde no se observaba la formación de **76**, al utilizar acetonitrilo como único disolvente (entrada 5), se obtuvo **76** con un 54% de rendimiento. En consecuencia, el cambio de benceno a acetonitrilo como disolvente de reacción representaba una mejora notable en el rendimiento de reacción, mejorando también el obtenido mediante la secuencia del Esquema 36 (59% de rendimiento en la conversión de **122** a **123**, 47.6% de rendimiento global desde **120** en 5 etapas).

Una vez encontrado el disolvente más apropiado, se estudió la reducción de la cantidad de IBDA y I₂ añadidos, trabajando siempre con acetonitrilo como disolvente. Habitualmente, se realizaba una primera adición de 2.2 moles de IBDA y 2.2 moles de yodo irradiando durante 4 horas y, seguidamente, se adicionaba una segunda porción de 2.2 moles de IBDA y 2.2 moles de yodo y se continuaba la irradiación 18 horas (entrada 5). Cuando se realizó una única adición de 2.2 moles de IBDA y 2.2 moles de I₂ y se dejó reaccionar durante 6 horas el rendimiento descendió hasta el 40% (entrada 6). Alargar el tiempo de reacción a 22 horas en las mismas condiciones tampoco mejoró el rendimiento (40%, entrada 7). Finalmente, obtuvimos un rendimiento óptimo del 61% adicionando 2.2 moles de IBDA y 2.2 moles de yodo en una primera porción y, tras irradiar 3 horas, adicionando 0.5 moles de IBDA y 0.5 moles de yodo en la segunda porción (entrada 8).

Se había logrado disminuir la cantidad de IBDA y yodo y lo más importante, se había encontrado un disolvente adecuado para transformar directamente **120** en **76**.

⁵⁵ Cabe destacar que durante la realización de esta Tesis Doctoral se ha descrito que el tratamiento de ácidos alifáticos, pero no aromáticos, con yodo catalítico en metanol a reflujo proporciona ésteres con rendimientos casi cuantitativos. Véase, K. Ramalinga, P. Vijayalakshmi, T. N. B. Kaimal, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 879-882.



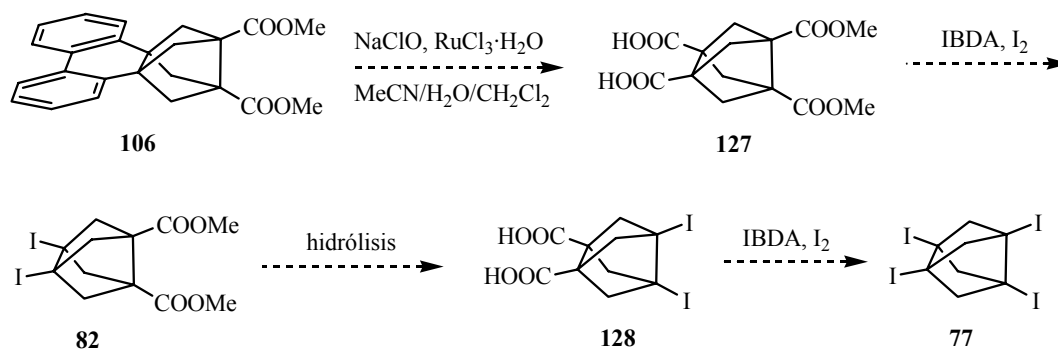
Esquema 38.

1.4. Obtención de 1,3,5,7-tetravodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, 77 y 3,7-divodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxilato de dimetilo, 82.

Cuando nos planteamos la preparación del derivado tetrayodado **77** disponíamos tanto del compuesto diyodado **76** como de su precursor, el diéster **106**. Ambos compuestos contienen una unidad de bifenilo, que puede actuar como grupos carboxilo latentes, como ya habíamos demostrado con anterioridad (Esquema 18).²⁶ Aunque, *a priori*, tanto **76** como **106** podrían ser utilizados como precursores de **77** mediante oxidación a los correspondientes diácidos, el medio de reacción fuertemente oxidante utilizado resulta incompatible con la presencia de los átomos de yodo.⁵⁶ Por ello, nos planteamos obtener **77** por oxidación de **106**.

La secuencia que se planteó para la obtención de **77**, se indica en el Esquema 39. Como intermedio de esta síntesis se obtendría además el diéster **82**, otro de los precursores de alquenos piramidalizados cuya preparación nos habíamos planteado.

⁵⁶ Experimentos preliminares de oxidación de **76** con RuO₄ (generado a partir de RuCl₃ y NaOCl como cooxidante) proporcionaron mezclas complejas de productos.

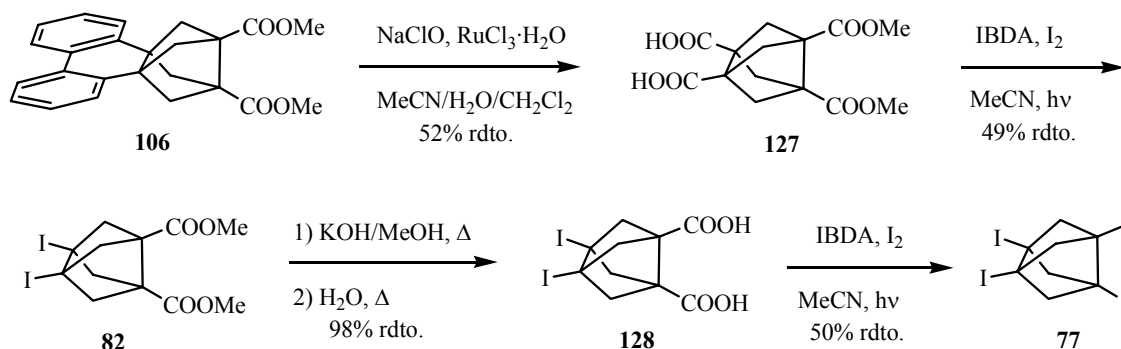


Esquema 39.

La oxidación de **106** se llevó a cabo utilizando RuO_4 , generado *in situ* a partir de una cantidad catalítica de RuCl_3 y exceso de NaClO (lejía comercial) en un sistema de tres disolventes (acetonitrilo, diclorometano, agua), en condiciones similares a las utilizadas previamente en nuestro grupo para la oxidación de **102** a **103** (Esquema 18), pero reduciendo el exceso de NaOCl y alargando el tiempo de reacción a 4-5 días, lo que nos permitió aislar el diácido **127** con rendimientos que oscilaban entre 50-60%. La doble yododescarboxilación de **127**, efectuada en el nuevo disolvente de elección (acetonitrilo) proporcionó el diyododiéster **82** con un 49% de rendimiento.

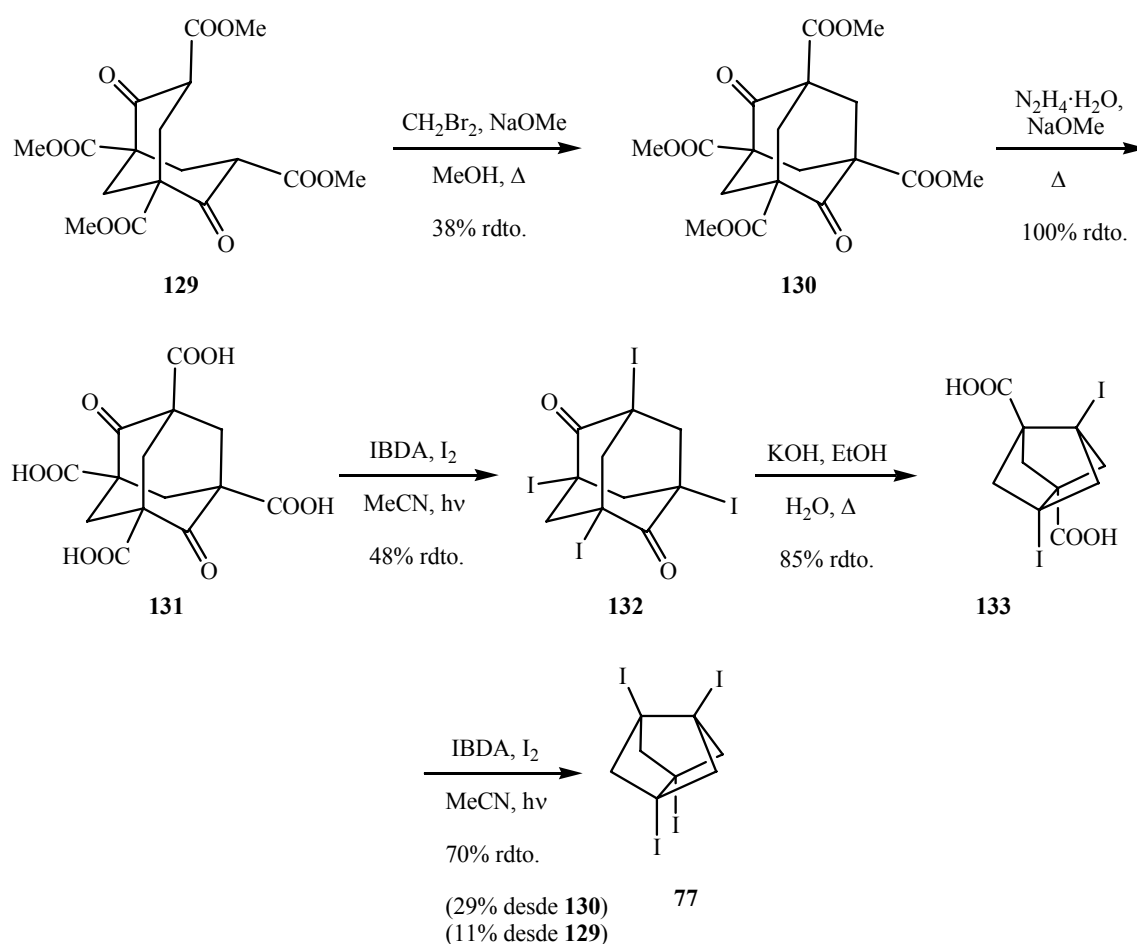
Si bien **82** se obtenía como intermediario sintético, representaba un compuesto interesante *per se*, ya que en el caso de poder generar el alqueno en presencia de funciones carbonílicas, representaría el primer caso descrito de generación de un alqueno piramidalizado en presencia de grupos carbonilo (ver capítulo II).

La hidrólisis de **82** en medio básico transcurrió con un rendimiento prácticamente cuantitativo (98%) y la posterior doble yododescarboxilación del diyododiácido **128**, proporcionó el derivado tetrayodado deseado **77** con un rendimiento del 50%.



Esquema 40.

Cabe destacar que, en paralelo a la presente Tesis Doctoral, Carles Ayats, en su Tesis Doctoral, desarrolló una secuencia alternativa, más corta, para acceder a **77**.⁵¹ Como producto de partida utilizaba el derivado adamantánico **131**, descrito en la bibliografía y fácilmente asequible en cantidades multigramo a partir del éster de Meerwein, **129**. Una cuádruple reacción de yododescarboxilación proporcionó **132** con un 48% de rendimiento. La doble reacción de Favorski de **132** rindió el diácido bisnoradamantánico **133** que por doble yododescarboxilación proporcionó **77** con un 70% de rendimiento, ésto es, un 11% de rendimiento global desde el éster de Meerwein (Esquema 41).⁵⁷



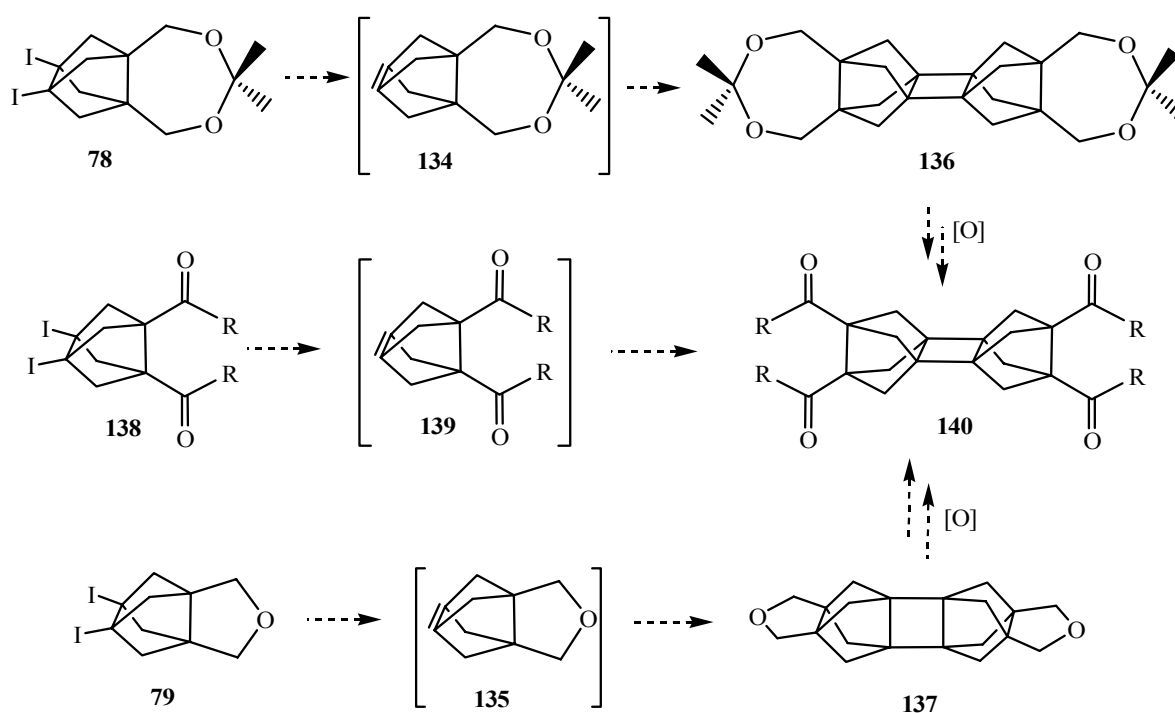
Esquema 41.

Como la cantidad de **77** de la que dispusimos en la presente Tesis era muy limitada, los ensayos de atrapado y de dimerización del alqueno o alquenos piramidalizados generados a partir de **77** se realizaron en la Tesis de Carles Ayats.

⁵⁷ C. Ayats, P. Camps, M. Font-Bardía, M. R. Muñoz, X. Solans, S. Vázquez, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7436-7444.

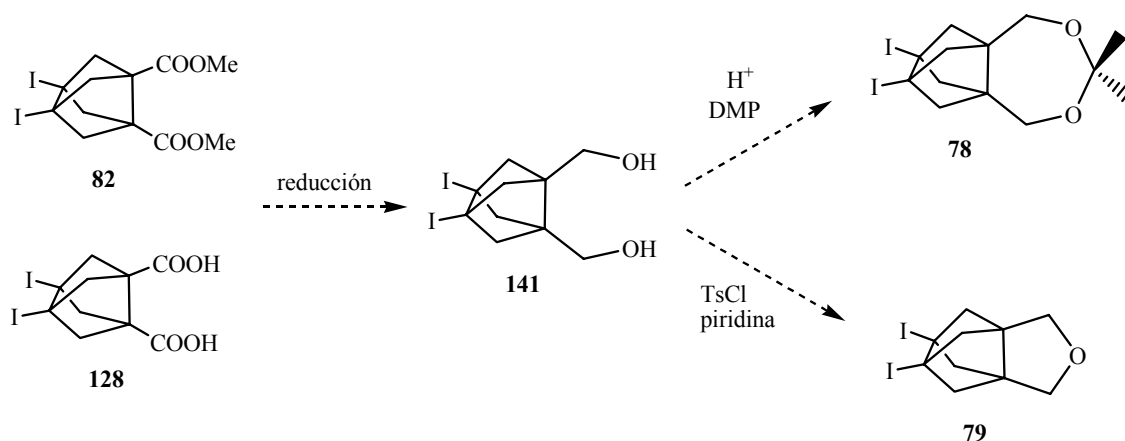
1.5. Obtención de 3,7-divodo-1,5-[isopropilidenbis(oximetilen)]triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, 78 y 1,5-oxidimetilen-3,7-divodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, 79.

En la Tesis Doctoral de X. Pujol se había puesto de manifiesto que un grupo acetal era compatible con las condiciones de generación de alquenos piramidalizados.²⁶ Por otro lado, la generación de un alqueno altamente piramidalizado en presencia de funciones carbonílicas utilizando como precursores **82** o incluso **128**, podría resultar problemática. Por ello, en la presente Tesis nos planteamos la obtención de derivados como el acetal **78** o el éter **79** (Esquema 42), a partir de los cuales se podrían generar los correspondientes alquenos piramidalizados sin problemas y, después de la dimerización, evaluar diferentes posibilidades para transformar los dímeros **136** y **137** en compuestos de estructura **140**.



Esquema 42.

El Esquema 43 recoge una posible síntesis de los dos precursores deseados, **78** y **79**, a partir del diéster **82** o el diácido **128**.



Esquema 43.

Aunque existen un elevado número de reactivos para efectuar la reducción de un éster a alcohol, generalmente, el reductor más utilizado es el LiAlH_4 , que actúa más rápido con ésteres que con ácidos carboxílicos.⁵⁸ Por otro lado, también es sabido que el LiAlH_4 reacciona con haluros de alquilo, tanto primarios como terciarios, si bien, el mecanismo de reacción es a través de una $\text{S}_{\text{N}}2$, proceso que no se podría dar en nuestro compuesto. Otro reductor muy utilizado es el borano que no reacciona con haluros de alquilo y que reacciona más rápido con ácidos carboxílicos que con ésteres.⁵⁹

Consultando bibliografía de reducción de ésteres,⁶⁰ nos decantamos por el uso de LiAlH_4 ya que requiere tiempos de reacción más cortos y parece no afectar a los derivados halogenados a temperatura ambiente.

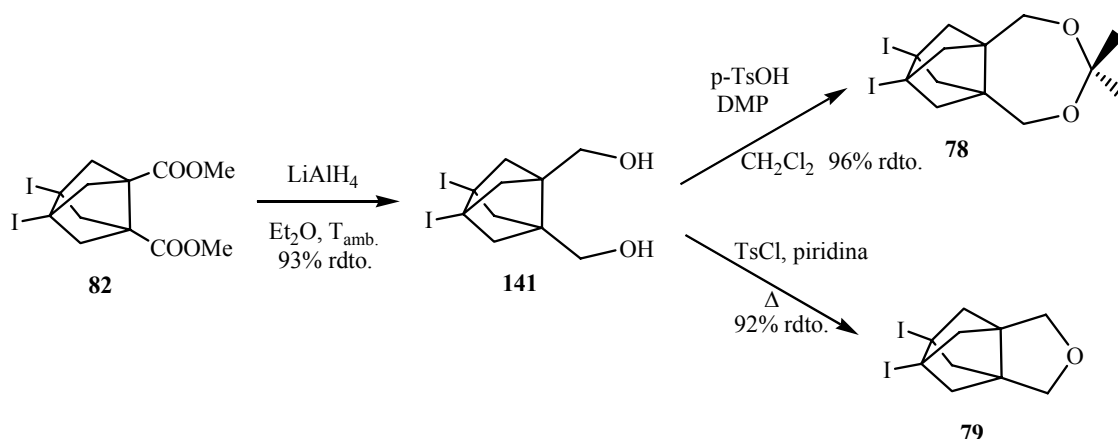
Por tratamiento de **82** con un exceso de LiAlH_4 en éter dietílico anhidro a temperatura ambiente durante 45 minutos se obtuvo el diol **141** con un 93% de rendimiento. Por tratamiento de **141** con 2,2-dimetoxipropano (DMP) en el seno de diclorometano anhidro a reflujo y en presencia de ácido *p*-toluensulfónico catalítico se obtuvo el acetal **78** con rendimiento prácticamente cuantitativo (96%). Cabe destacar la elevada sensibilidad de este acetal al medio ácido, por lo que en el final de reacción el ácido catalítico se tenía que neutralizar con K_2CO_3 sólido para evitar su hidrólisis.

Por otro lado, el tratamiento de **141** con un pequeño exceso de cloruro de tosilo (1.2 equivalentes) en piridina a 85 – 90 °C proporcionó, con elevado rendimiento (92%) el éter **79**.

⁵⁸ M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 5th Ed., Wiley Inter-Science: New York, USA, **2001**.

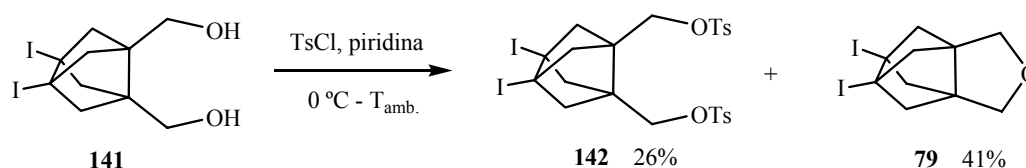
⁵⁹ C. F. Lane, *Chem. Rev.* **1976**, 76, 773-799.

⁶⁰ a) M. P. J. Donners, M. C. Hersmis, J. P. A. Custers, J. Meuldijk, J. A. J. M. Vekemans, L. A. Hulshof, *Org. Proc. Res. & Dev.* **2002**, 6, 606-610. b) R. B. Ward, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3009-3011.



Esquema 44.

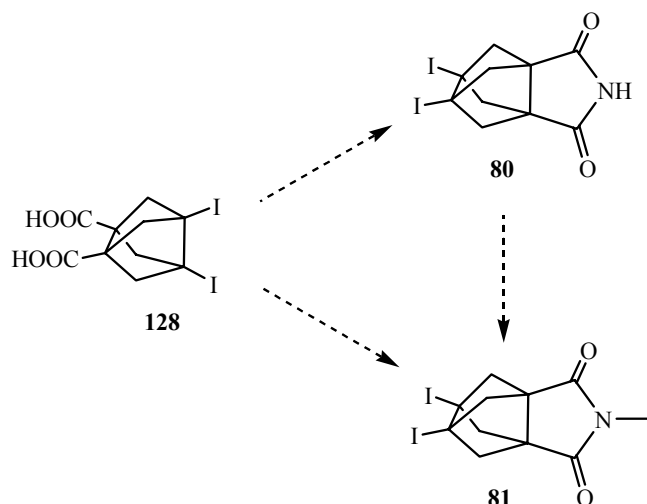
En la reacción de **141** con cloruro de tosilo, utilizando excesos superiores de este reactivo y condiciones de reacción más suaves ($0\text{ }^\circ\text{C}$ hasta temperatura ambiente), se aisló el ditosilato correspondiente **142** con un 26% de rendimiento.



Esquema 45.

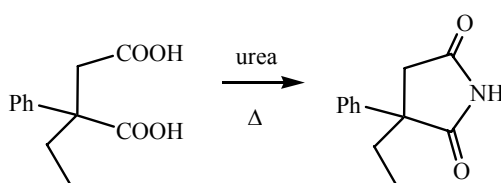
1.6. Obtención de 3,7-divodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboximida, **80** y *N*-metil-3,7-divodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboximida, **81**.

Ante los resultados negativos que obtuvimos al intentar dimerizar el alqueno piramidalizado derivado de **82**, decidimos afrontar la síntesis de compuestos diyodados que contuvieran grupos imida, como **80** y **81**, considerando que estos grupos podrían ser más estables frente a las enérgicas condiciones requeridas para generar los alquenos piramidalizados.



Esquema 46.

Entre los diferentes métodos descritos para acceder a succinimidas,⁶¹ consideramos de especial interés el procedimiento que implica la reacción del diácido con urea, en ausencia de disolvente.



Ref. 62

Esquema 47.

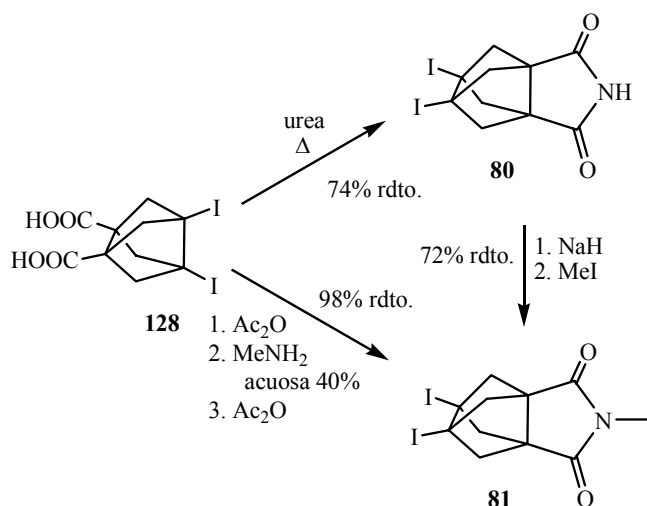
En nuestro caso, el tratamiento de **128** con urea a 180 °C proporcionó la imida **80** con un 74% de rendimiento. Para obtener el producto *N*-metilado, inicialmente llevamos a cabo la reacción de **80** con NaH en el seno de THF anhidro y posterior adición de MeI lo que condujo a **81** con un 72% de rendimiento.

Alternativamente, el tratamiento de **128** con anhídrido acético a reflujo durante 1 hora seguido de apertura del anhídrido intermedio por reacción con metilamina acuosa al 40% en el seno de tolueno durante otra hora y posterior deshidratación por reacción con anhídrido acético durante 1 hora, condujo a la imida *N*-metilada **81** con un 98% de rendimiento global

⁶¹ M. K. Hargreaves, J. G. Pritchard, H. R. Dave, *Chem. Rev.* **1970**, 70, 439-469.

⁶² M. J. Daly, G. W. Jones, P. J. Nicholls, H. J. Smith, M. G. Rowlands, M. A. Bunnett, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 520-523.

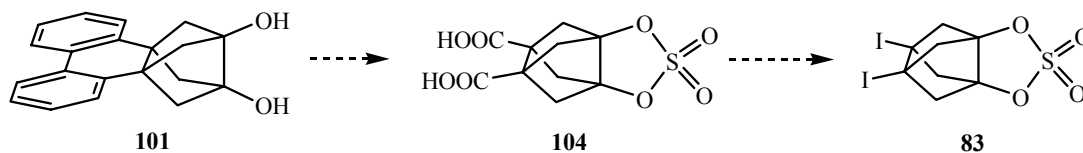
desde **128**. Aunque este segundo procedimiento implica una etapa más de síntesis, es más conveniente, porque el rendimiento es prácticamente cuantitativo y los intermediarios sintéticos se aislaban por simple evaporación a sequedad del medio de reacción y se utilizaban en la siguiente etapa sin purificar.



Esquema 48.

1.7. Obtención de 1,5-sulfonildioxi-3,7-divodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **83**.

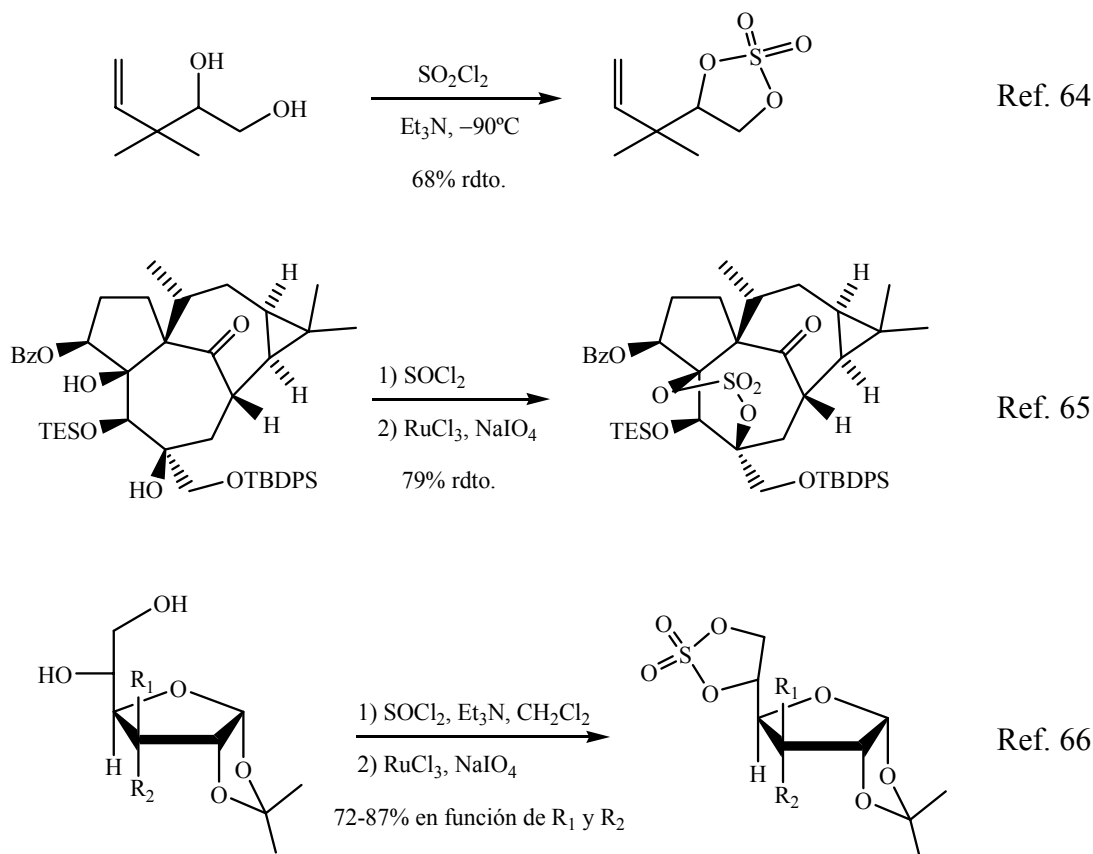
La obtención del sulfato diiodado **83** se planteó a partir del pinacol **101**, por derivatización del diol, oxidación del grupo bifenilo y yododescarboxilación del diácido obtenido (Esquema 49).



Esquema 49.

Aunque en la bibliografía se encuentran descritos procedimientos para acceder directamente a sulfatos a partir de pinacoles por reacción con cloruro de sulfurilo, el método más habitual para preparar sulfatos implica la obtención intermedia de un sulfito por reacción

del pinacol con cloruro de tionilo, seguido de posterior oxidación del sulfito a sulfato, muchas veces utilizando RuO_4 como oxidante (Esquema 50).⁶³ Considerando que nosotros oxidaríamos el grupo bifenilo, utilizando precisamente RuO_4 , nos planteamos obtener **104** por reacción de **101** con SOCl_2 y posterior oxidación simultánea del grupo bifenilo a diácido y del sulfito a sulfato.



Esquema 50.

Efectivamente, al tratar el pinacol **101** con cloruro de tionilo en el seno de diclorometano anhidro y en presencia de trietilamina, se obtuvo el sulfito intermedio **143** con rendimiento casi cuantitativo. Sin mayor purificación, **143** se oxidó con RuO_4 en las condiciones

⁶³ a) H.-S. Byun, L. He, R. Bittman, *Tetrahedron* **2000**, 7051-7091. b) B. B. Lohray, *Synthesis* **1992**, 1035-1052.

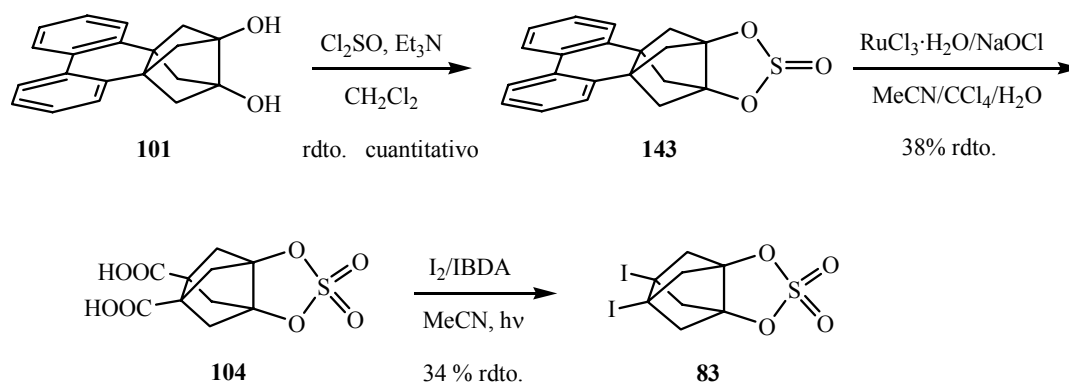
⁶⁴ R. W. Hoffmann, H. C. Stiasny, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4595-4598.

⁶⁵ J. D. Winkler, M. B. Rouse, M. F. Greaney, S. J. Harrison, Y. T. Jeon, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9726-9728.

⁶⁶ F. G. Calvo-Flores, P. García-Mendoza, F. Hernández-Mateo, J. Isac-García, F. Santoyo-González, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3944-3961.

habituales de nuestro grupo, lo que permitió aislar el diácido sulfato **104** con un 38% de rendimiento.

Finalmente, la doble yododescarboxilación de **104** en el seno de acetonitrilo proporcionó el derivado diyodado **83** con un 34% de rendimiento. Cabe destacar que, particularmente en este caso, la utilización de acetonitrilo es muy ventajosa, ya que los ensayos iniciales realizados en benceno o diclorometano proporcionaron **83** con rendimientos muy bajos (8% y 2%, respectivamente).



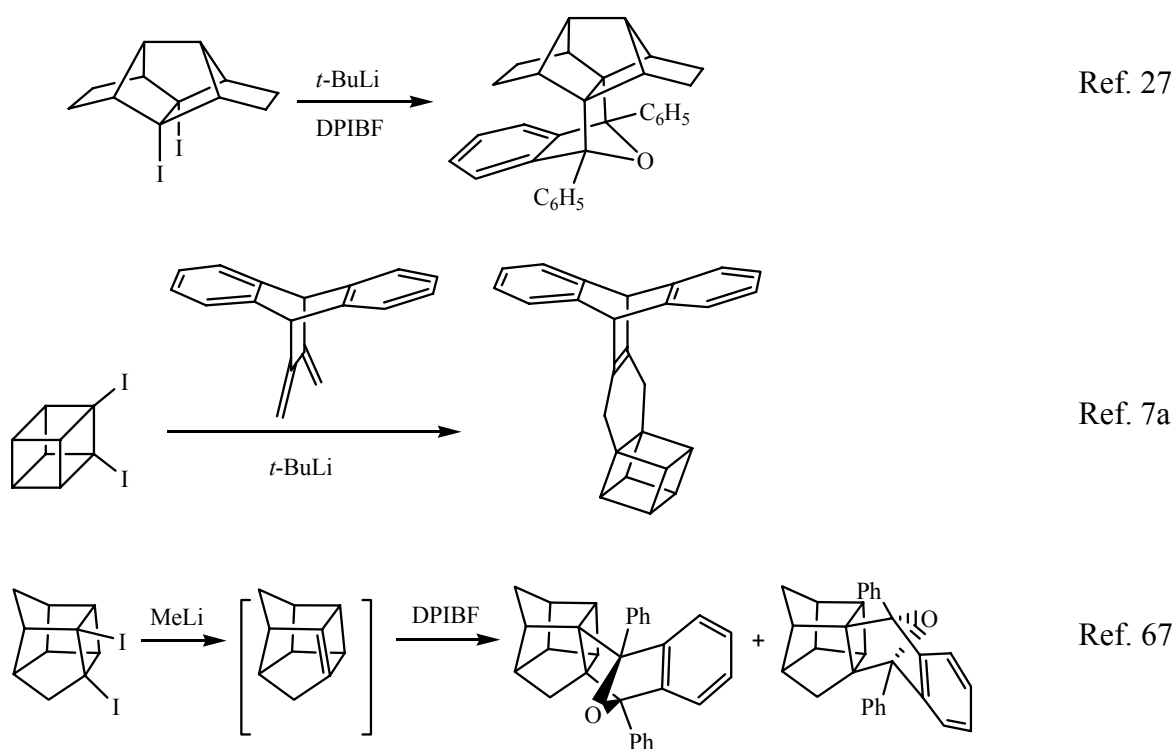
Esquema 51.

En resumen, se han conseguido completar con éxito las síntesis propuestas inicialmente para la obtención de los precursores diyodados deseados. En todos los casos los rendimientos pueden considerarse de moderados a buenos, teniendo en cuenta que se trata casi siempre de transformaciones dobles.

2. GENERACIÓN, ATRAPADO Y DIMERIZACIÓN DE ALQUENOS PIRAMIDALIZADOS.

2.1. Generación y atrapado de alquenos piramidalizados.

Disponiendo de cantidades suficientes de los precursores diyodados, decidimos ensayar la generación de los correspondientes alquenos piramidalizados. Como ya se ha comentado en la introducción, el método más habitual para demostrar la formación de un alqueno piramidalizado consiste en atraparlo en forma de aducto Diels-Alder con un dieno adecuado como 1,3-difenilisobenzofurano (DPIBF), **39** o 11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, **40**. Estos dienos reaccionan muy bien con alquenos piramidalizados y, además, al tener un peso molecular elevado, compensan la pérdida de los dos átomos de yodo del precursor, lo que permite trabajar con cantidades pequeñas del mismo.

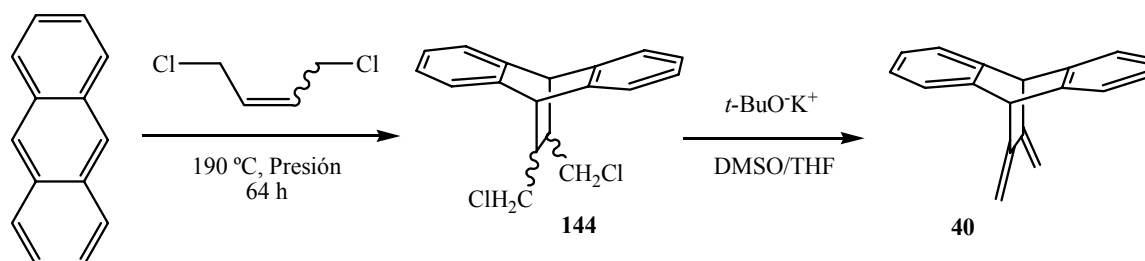


Esquema 52.

⁶⁷ A. P. Marchand, I. N. N. Namboothiri, B. Ganguly, W. H. Watson, S. G. Bodige, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5105-5109.

Cabe destacar que, si bien el 1,3-difenilisobenzofurano **39** es un compuesto comercial, el 11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno **40** tiene que prepararse a partir del antraceno mediante el procedimiento descrito por H. Hart, y que se recoge en el Esquema 53.⁶⁸

Así, la reacción de Diels-Alder de antraceno con una mezcla estereoisomérica (*cis*, *trans*) de 1,4-dicloro-2-buteno a 190 °C y a presión durante 64 h proporciona la mezcla estereoisomérica de aductos **144** que, por deshidrohalogenación con *tert*-butoxido potásico en el seno de DMSO/THF (4/1), da el dieno **40** (Esquema 53).



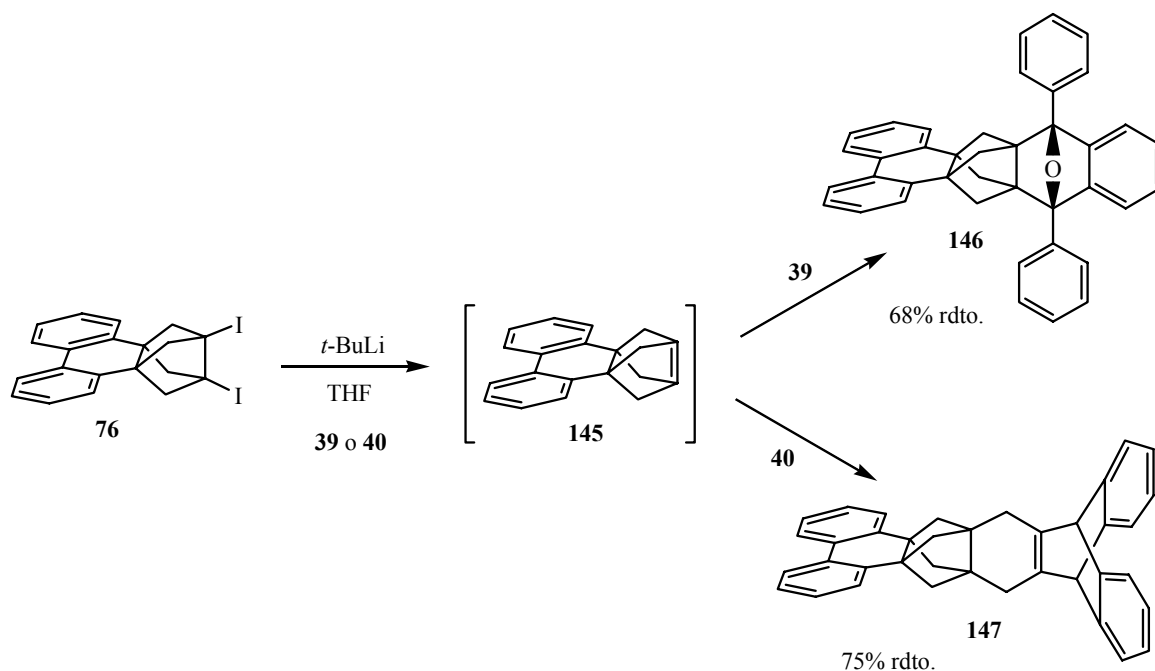
Esquema 53.

2.1.1. Generación y atrapado de 3,7-(2,2'-bifenilén)tríciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-eno, **145**.

El método más general para la generación y atrapado de alquenos piramidalizados consiste en tratar una disolución del precursor diyodado y un ligero exceso del dieno utilizado (1.1 equivalentes) en THF anhidro a -78 °C con exceso de *t*-BuLi (normalmente 1.7 equivalentes) que se añade gota a gota.

Por tratamiento del 3,7-(2,2'-bifenilén)-1,5-diyodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano **76**, en las condiciones generales anteriormente comentadas y utilizando DPIBF como dieno, se obtuvo el correspondiente aducto Diels-Alder **146** con un 68% de rendimiento. Cuando se atrapó **145** con el dieno **40**, se obtuvo el correspondiente aducto Diels-Alder **147** con un 75% de rendimiento (Esquema 54).

⁶⁸ H. Hart, A. Bashir-Hashemi, J. Luo, M. A. Meador, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 1641-1654.

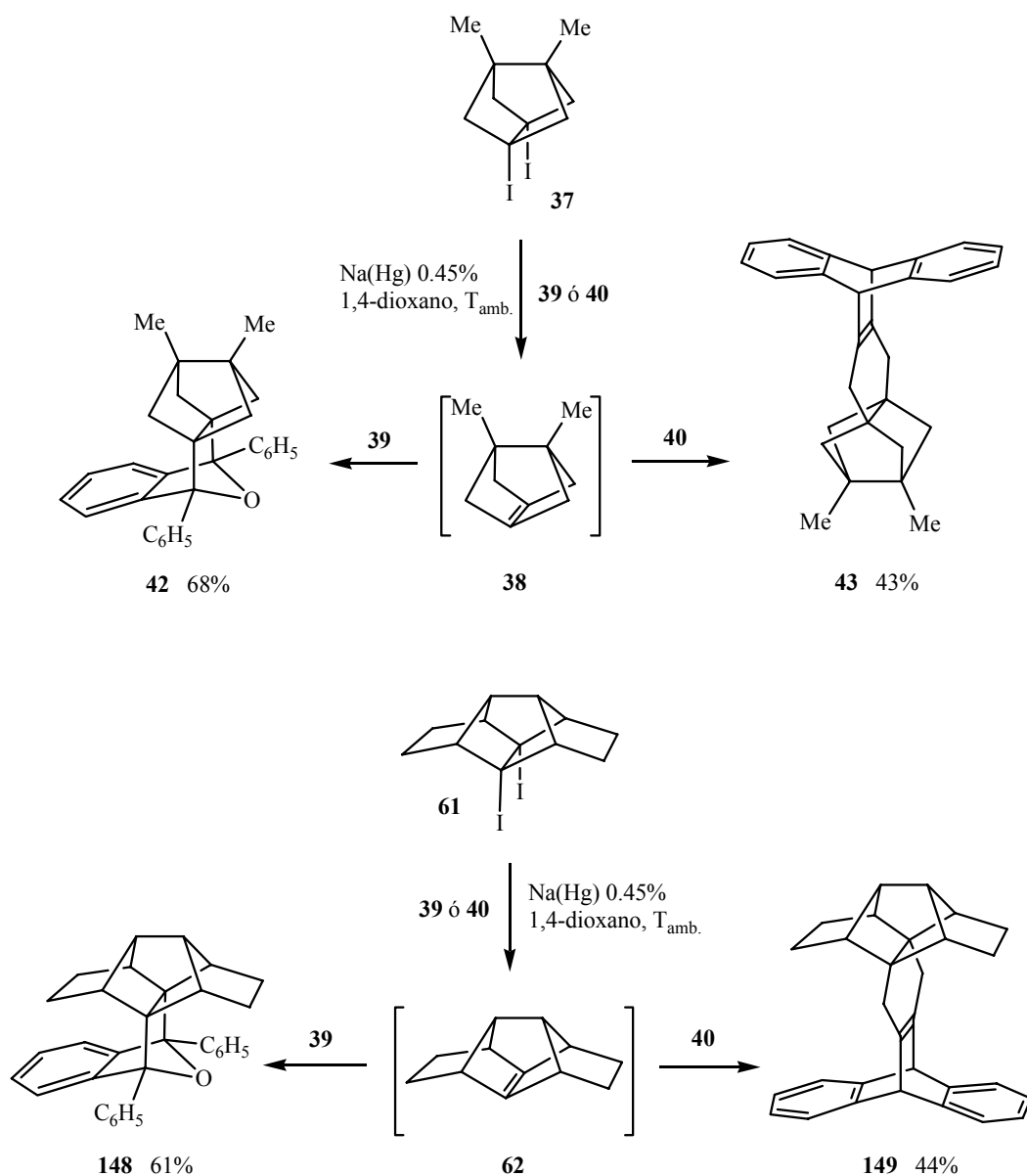


Esquema 54.

Aunque los rendimientos con los que obtuvimos los aductos Diels-Alder son buenos, es frecuente que se formen productos de adición del *t*-BuLi al alqueno piramidalizado que dificultan notablemente la purificación de la mezcla de reacción por cromatografía en columna.

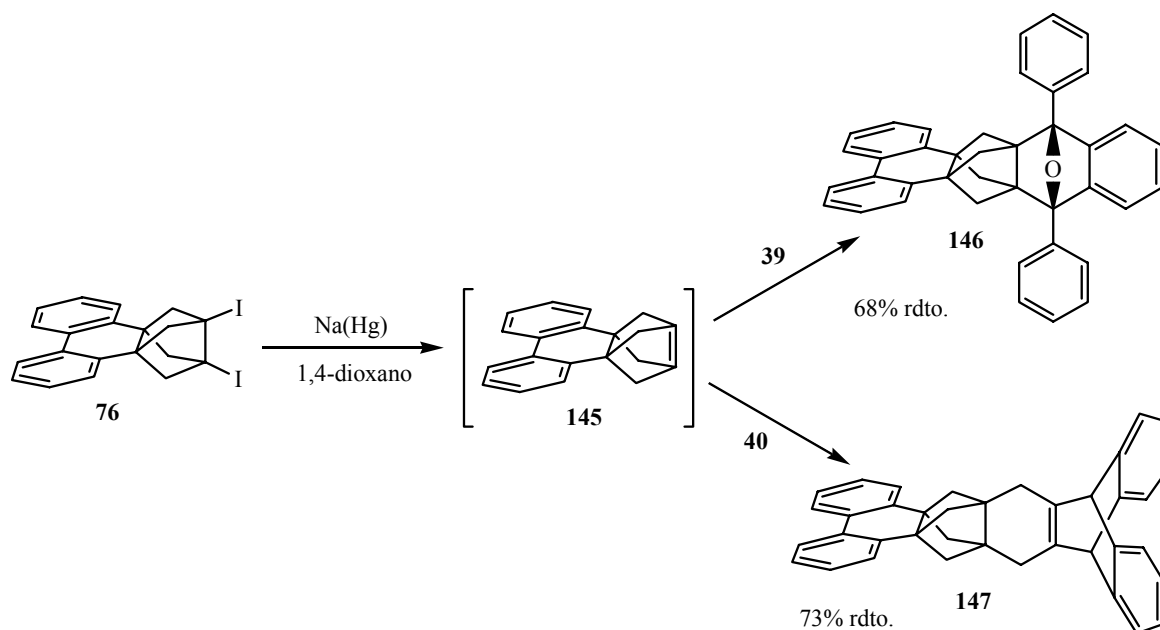
Por este motivo, y dado que es posible generar alquenos piramidalizados por reacción de los precursores diyodados con metales,^{9a,22d} recientemente, en el contexto de la Tesis Doctoral de José A. Fernández, nuestro grupo estudió la generación de los alquenos piramidalizados **38** y **62** por reacción de los precursores diyodados correspondientes, **37** y **61**, respectivamente, con Na(Hg) 0.45% y su atrapado con DPIBF y 11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno. Se obtuvieron los aductos correspondientes con rendimientos similares a los que se obtenían utilizando *t*-BuLi, pero con una purificación más sencilla (Esquema 55).⁶⁹

⁶⁹ P. Camps, J. A. Fernández, M. Font-Bardia, X. Solans, S. Vázquez, *Tetrahedron* **2005**, 61, 3593-3603.



Esquema 55.

En la presente Tesis, al tratar una disolución de **76** y **39** ó **40** en 1,4-dioxano anhidro con Na(Hg) 0.45% (13 equivalentes de sodio) a temperatura ambiente durante 24 horas, se obtuvieron los correspondientes aductos Diels-Alder **146** y **147** con rendimientos del 68% y 73% respectivamente (Esquema 56). El problema que plantea este método es el uso de cantidades importantes de mercurio.

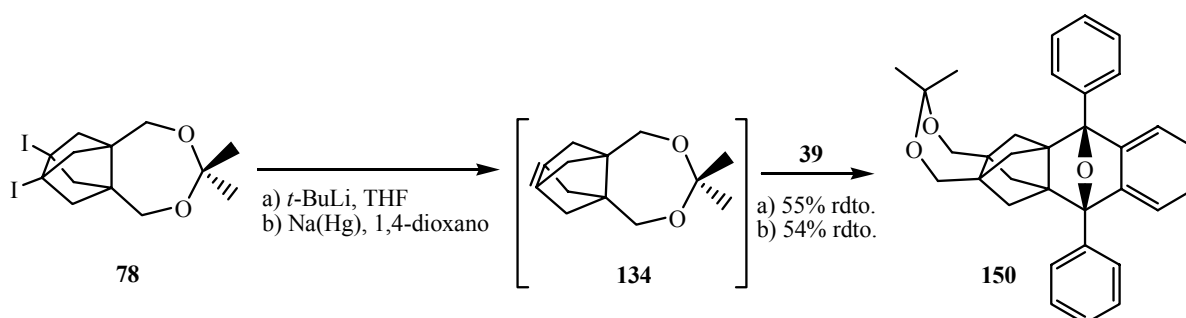


Esquema 56.

2.1.2. Generación y atrapado de 3,7-[isopropilidenbis(oximetilen)]tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-eno, 134 y 3,7-oxidimetilentricyclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-eno, 135.

Como ya hemos comentado previamente, en la Tesis Doctoral de X. Pujol se había observado que los acetales son compatibles con las condiciones de generación de alquenos piramidizados.²⁵

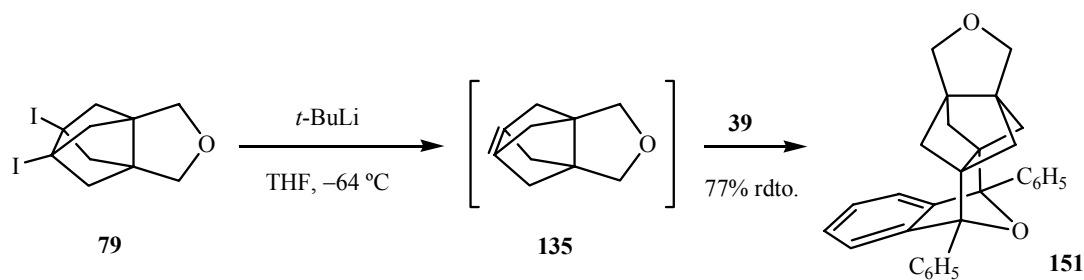
La reacción de **78** con *t*-BuLi en presencia de DPIBF, **39**, proporcionó el aducto **150** con un 55% de rendimiento. Utilizando Na(Hg) 0.45%, el resultado fue casi idéntico (54% de rendimiento) (Esquema 57).



Esquema 57.

Cabe destacar la extremada labilidad de **150** en medio ácido. Por ejemplo, la muestra analítica de **150** se hidrolizaba en menos de una hora al disolverla con deuterocloroformo, si éste no se neutralizaba y secaba previamente con K_2CO_3 .

Por otro lado, a partir de 3,7-oxidimetilen-1,5-diyodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano **79**, por reacción con *t*-BuLi en el seno de THF anhidro a $-64\text{ }^\circ\text{C}$ y en presencia de DPIBF, **39**, se obtuvo el aducto deseado **151** con un 77% de rendimiento (Esquema 58).



Esquema 58.

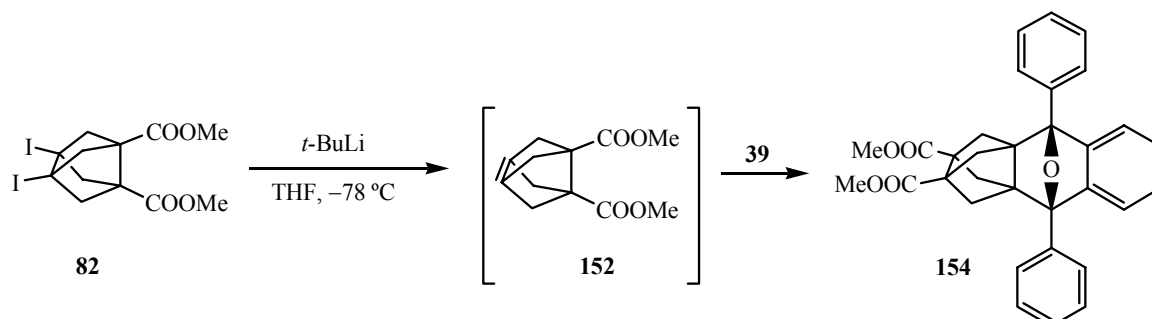
2.1.3. Generación y atrapado de triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-3(7)-eno-1,5-dicarboxilato de dimetilo, **152**, y de *N*-metiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-3(7)-eno-1,5-dicarboximida, **153**.

Uno de los retos más ambiciosos de la presente Tesis Doctoral consistía en la preparación de alquenos piramidalizados funcionalizados que contuviesen grupos carbonilo. Disponiendo de cantidades suficientes de **81** y **82**, nos planteamos, en primer lugar, generar y atrapar los correspondientes alquenos piramidalizados.

2.1.3.a. Generación y atrapado de triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-3(7)-eno-1,5-dicarboxilato de dimetilo, **152**.

Cuando decidimos ensayar la formación de **152** a partir del diéster **82**, utilizamos primero un exceso de *t*-BuLi (2.1 equivalentes). En este caso obtuvimos una mezcla que por

cromatografía en columna proporcionó el aducto deseado **154** con un 46 % de rendimiento (Esquema 59).



Esquema 59.

En esta operación, a pesar de que utilizábamos un elevado exceso de *t*-BuLi, no observamos la adición de éste a los grupos éster. Sin embargo, este resultado no se puede considerar definitivo, puesto que al intentar repetir la reacción en condiciones similares, no obtuvimos resultados completamente reproducibles, observando en ocasiones la formación de subproductos que parecen derivar de la adición del *t*-BuLi a los grupos éster. Esta falta de reproducibilidad no parece asociada a la concentración del *t*-BuLi que se valoraba antes de su utilización siguiendo el método descrito por W. G. Kofron y col.⁷⁰

A la vista de estos resultados, decidimos ensayar la generación y atrapado de **152** con Na(Hg) 0.45% en presencia de **39**. Por reacción de **82** con Na(Hg) 0.45% (13 equivalentes de Na) en el seno de dioxano anhidro a temperatura ambiente durante 6 horas, se obtuvo un crudo de reacción complejo en el cual no se pudo identificar ni los productos de partida ni el aducto esperado. En otra reacción disminuyendo la cantidad de Na (5 equivalentes) y trabajando entre -5 y 0 °C durante 1.5 horas, tampoco se obtuvo el aducto deseado.

Tampoco tuvieron éxito diversos ensayos realizados en presencia de antraceno como agente de atrapado.^{67, 71} Cuando se hizo reaccionar **82** con *t*-BuLi en el seno de THF anhidro a -78 °C en presencia de antraceno (1:1.1:2), se obtuvo un crudo de reacción que analizado por RMN de ¹H mostraba estar formado mayoritariamente por antraceno, no observándose el aducto deseado. Cuando se llevó a cabo la reacción en el seno de THF anhidro a 15 °C y con una cantidad mayor de antraceno (1:2:2) durante 5 minutos, se obtuvo un crudo de reacción

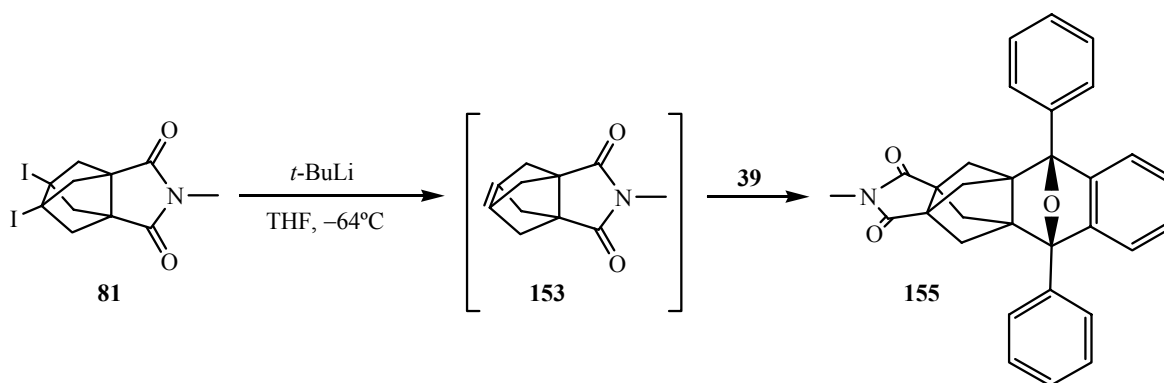
⁷⁰ W. G. Kofron, L. M. Baclawski, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879-1880.

que por RMN de ^1H mostraba estar constituido muy mayoritariamente por antraceno, y algo de producto de partida, no observándose señal alguna relacionada con el aducto deseado.

2.1.3.b. Generación y atrapado de *N*-metiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-3(7)-eno-1,5-dicarboximida, 153.

Por lo que respecta a las imidas **80** y **81**, únicamente trabajamos con el producto *N*-metilado **81**, ya que en el caso de **80**, al tener un átomo de hidrógeno ácido, suponíamos que reaccionaría con el *t*-BuLi para generar una sal, lo que podría dificultar la formación del correspondiente alqueno piramidalizado.

Dado que el *t*-BuLi podría actuar como nucleófilo sobre los grupos carbonilo, decidimos ajustar la cantidad de *t*-BuLi, utilizando un ligero defecto (0.9 equivalentes) respecto a **81**. Por cromatografía en columna del crudo de reacción se obtuvo **155** (aprox. 80% de rendimiento) levemente impurificado con **39** (Esquema 60). Por cristalización de isopropanol se obtuvo la muestra analítica de **155** pura con un 29% de rendimiento. Si bien las aguas madres mostraban todavía la presencia muy mayoritaria del aducto deseado, varios intentos de cristalización de la aguas madres resultaron negativos.

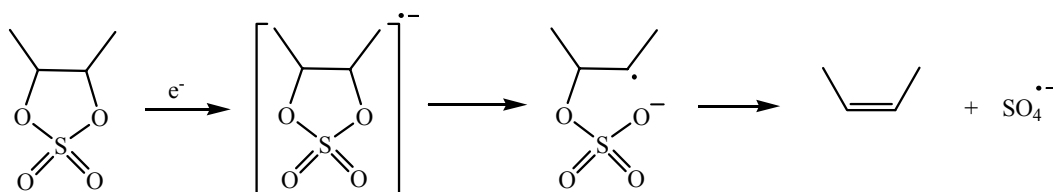


Esquema 60.

⁷¹ J. Reinbold, E. Sackers, T. Oßwald, K. Weber, A. Weiler, T. Voss, D. Hunkler, J. Wörth, L. Knothe, F. Sommer, N. Morgner, B. von Issendorff, H. Prinzbach, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 509-524.

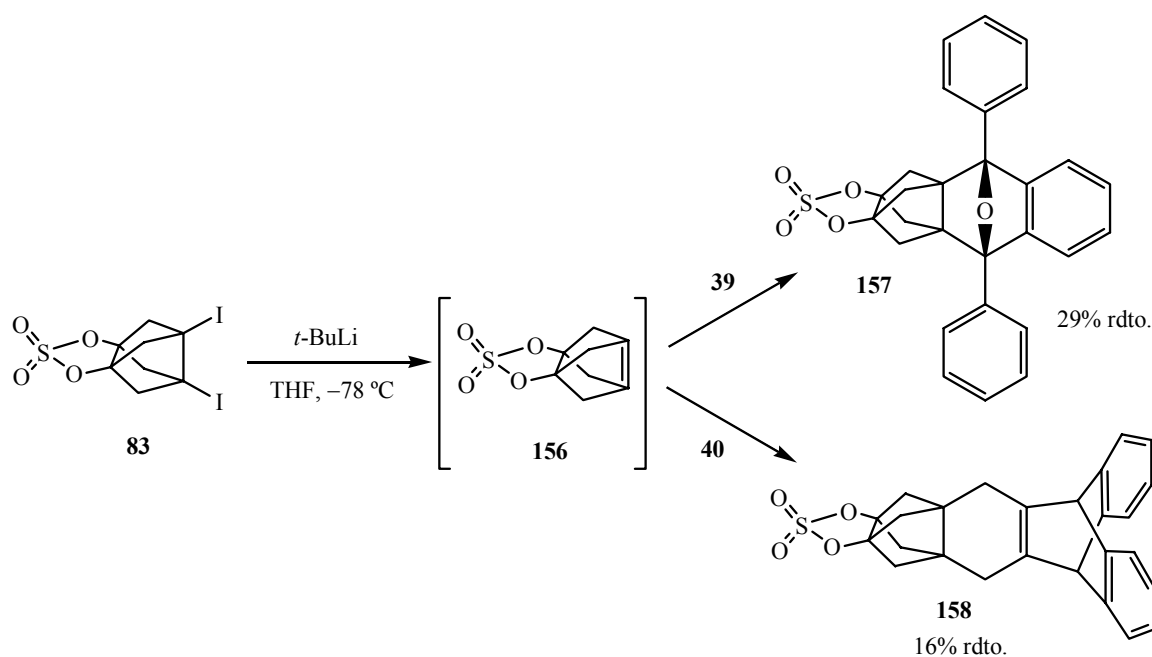
2.1.4. Generación y atrapado de 1,5-sulfonildioxitriciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-3(7)-eno, 156.

Cabe destacar que, el grupo sulfato de **83** es un grupo reducible capaz de generar un alqueno piramidalizado, tal y como se representa en el Esquema 61.^{63b, 72}



Esquema 61.

Al tratar el diyodosulfato **83** con 1.8 equivalentes de *t*-BuLi, en presencia del dieno **39**, se obtuvo el correspondiente aducto Diels-Alder con un 29% de rendimiento. Cuando se utilizó **40** como dieno, se obtuvo el correspondiente aducto Diels-Alder con un 16% de rendimiento (Esquema 62).

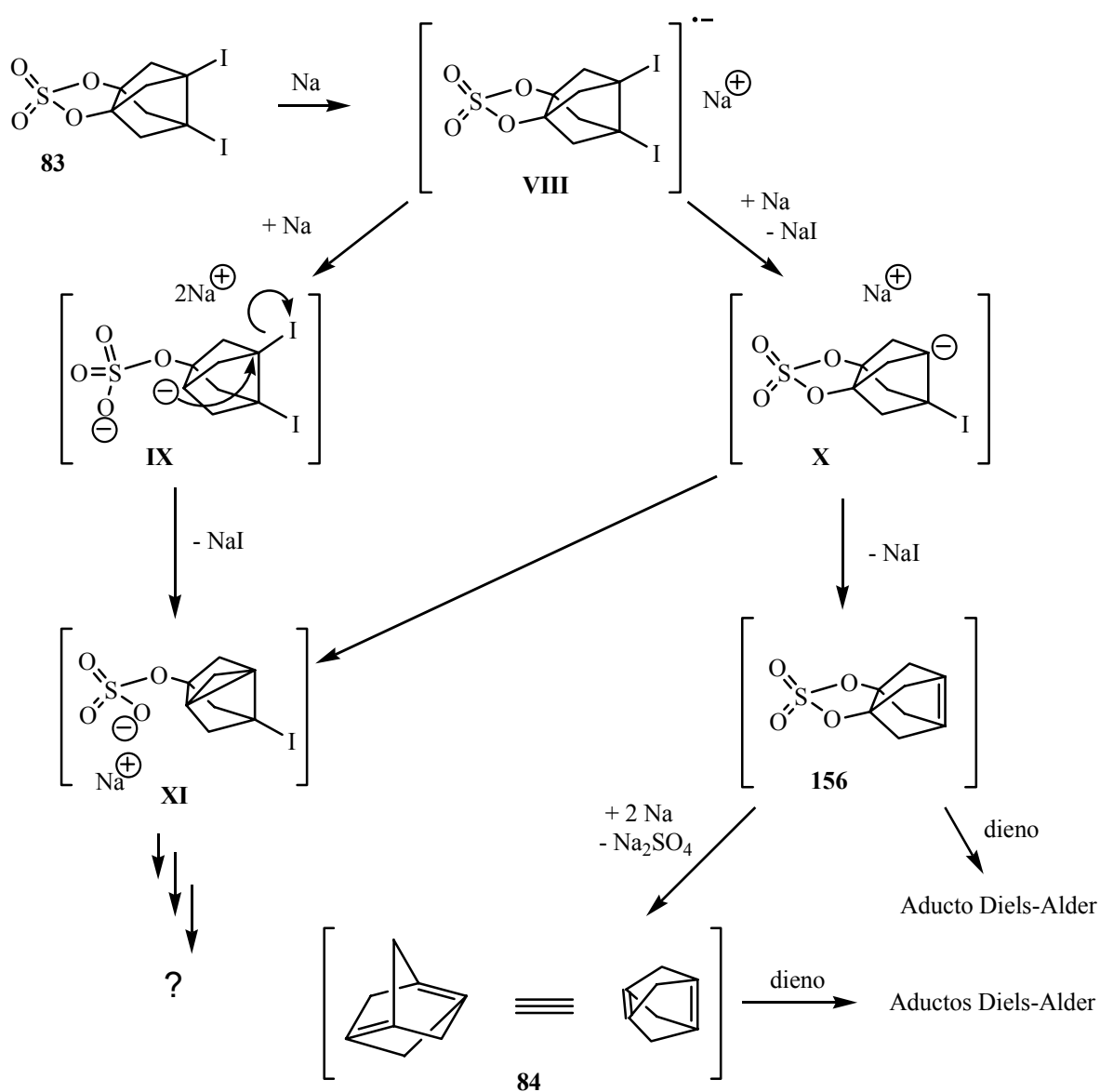


Esquema 62.

⁷² a) C. M. D. Beels, M. J. Coleman, R. J. K. Taylor, *Synlett* **1990**, 479-480. b) B. Chao, K. C. McNulty, D. C. Dittmer, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7209-7212.

Como era previsible, considerando la reacción comentada en el Esquema 61, cuando tratamos **83** con Na(Hg) en presencia de **39**, obtuvimos con muy bajo rendimiento una mezcla de reacción que, analizada por RMN de ^1H y EM no mostró la presencia de aductos Diels-Alder derivados de **156** o del hipotético dieno **84** (Esquema 63).

Cabe destacar que la generación de alquenos piramidizados a partir del precursor **83** puede complicarse por la competencia de un proceso de eliminación 1,3 que podría conducir a un derivado propelánico (Esquema 63) de diferentes maneras.



Esquema 63.

En este sentido, cabe destacar que cálculos teóricos DFT, realizados con UB3LYP/6-31G(d), ponen de manifiesto que el compuesto **159** es 9 kcal/mol más estable que el alqueno piramidalizado **18**. Por tanto, no podemos descartar que, en el caso del compuesto **83** se formen productos de eliminación 1,3 en competencia con el alqueno piramidalizado deseado.⁷³

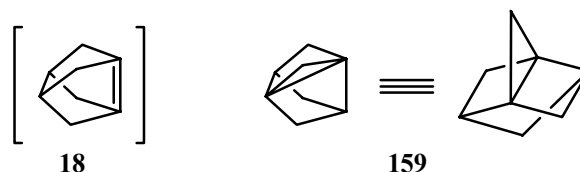


Figura 7.

Para concluir este apartado, comentaremos brevemente que se ha conseguido generar y atrapar con éxito seis nuevos alquenos piramidalizados funcionalizados. De ellos, tres (**134**, **135** y **145**) se han atrapado como aductos Diels-Alder con rendimientos de buenos a moderados y los otros tres (**152**, **153** y **156**) se han atrapado con rendimientos más bajos, probablemente debido a que los grupos funcionales presentes son más lábiles en las condiciones de reacción utilizadas (Figura 8).

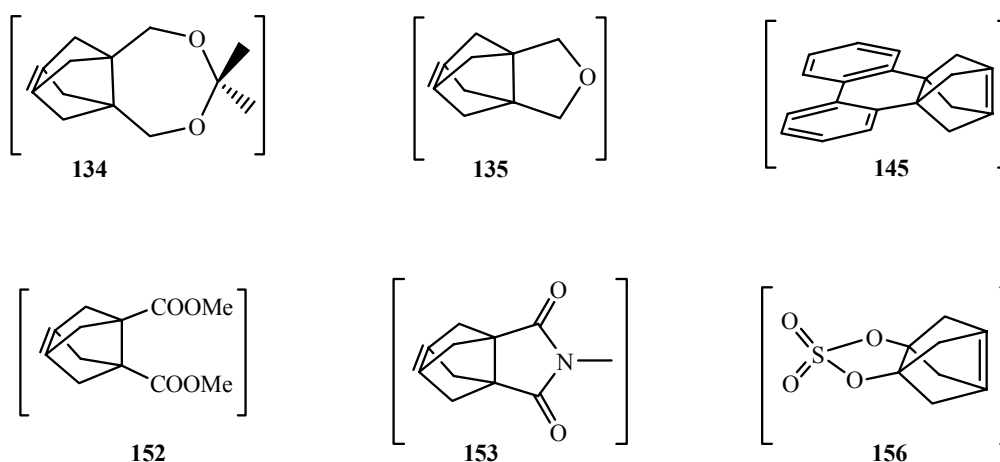


Figura 8.

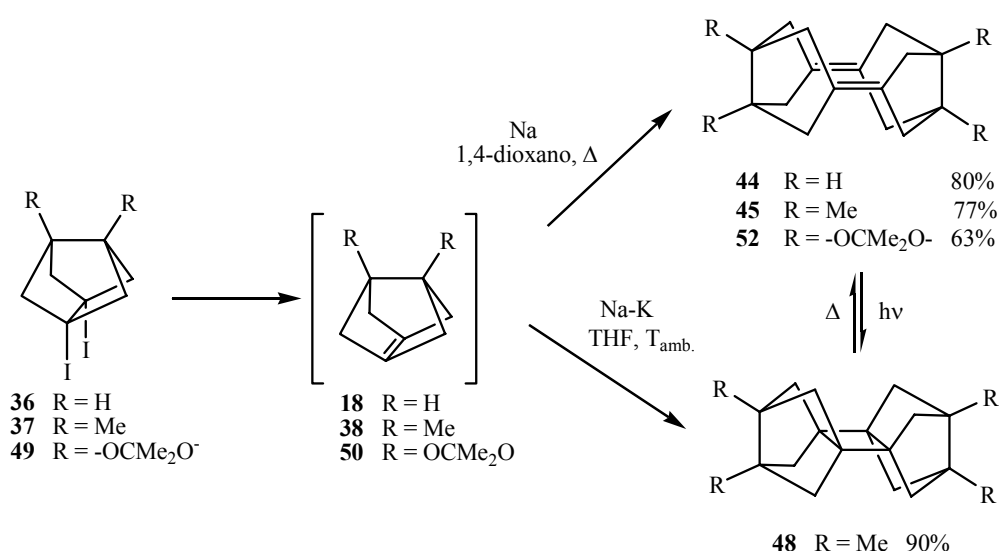
⁷³ Recientemente, en el contexto de la Tesis Doctoral de C. Ayats, nuestro grupo ha demostrado la formación de **159** como un intermedio muy reactivo por deshalogenación de 1,3-diyodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano. C. Ayats, P. Camps, J. A. Fernández, S. Vázquez, *Chem. Eur. J.* **2006**, ASAP.

2.2. Dimerización de alquenos piramidalizados.

Una vez generados y atrapados los diferentes alquenos piramidalizados que acabamos de comentar, nos planteamos llevar a cabo su dimerización, con la idea de, posteriormente, estudiar la reactividad de los dímeros obtenidos.

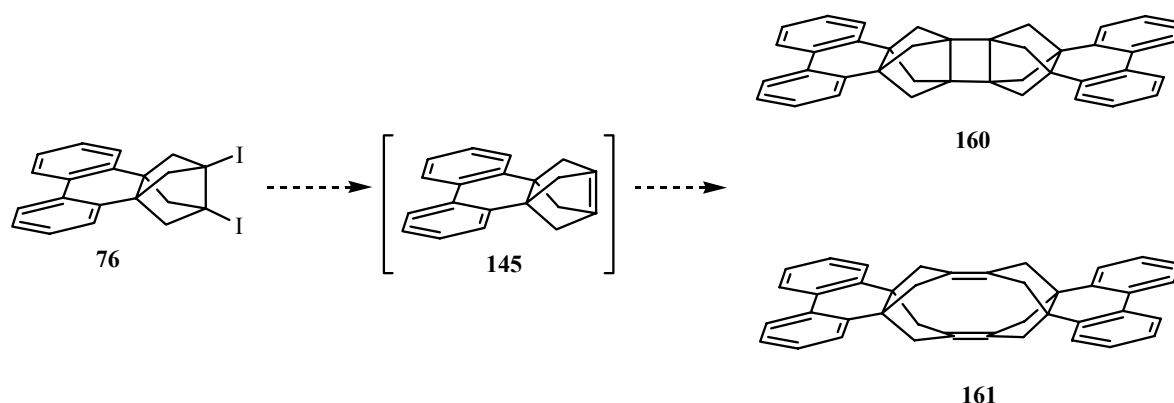
2.2.1. Intentos de generación y dimerización de 3,7-(2,2'-bifenilén)tríciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-eno, 145.

La reacción de los derivados diiodados **36**, **37** y **49** con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo da lugar a la formación de los alquenos piramidalizados **18**, **38** y **50**, que conduce a los correspondientes dímeros diénicos, vía los correspondientes derivados ciclobutánicos, que son térmicamente inestables. Cuando **38** se generó a partir de **37**, por reacción con aleación de Na-K a temperatura ambiente, se obtuvo el dímero ciclobutánico **48**. El compuesto ciclobutánico derivado de **18**, no pudo ser obtenido en forma pura, ya que es considerablemente más inestable que el producto metilado, **48**. Por su parte, el derivado ciclobutánico de **50** nunca llegó a observarse. La justificación del diferente comportamiento de estos dímeros ciclobutánicos se comentará más adelante en el capítulo 4.



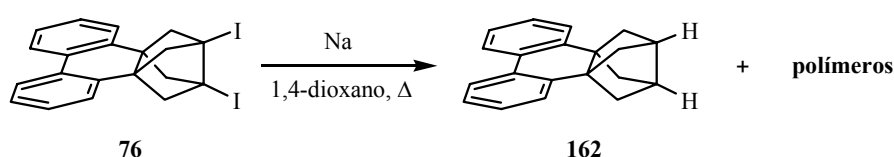
Esquema 64.

Habiendo atrapado el alqueno piramidalizado **145**, decidimos ensayar su dimerización. Considerando los precedentes anteriores, esperábamos obtener **160** ó **161** en función de las condiciones utilizadas y de la estabilidad del derivado ciclobutánico **160**.



Esquema 65.

Sorprendentemente, en el caso de **76**, la reacción con un exceso de sodio fundido a reflujo de 1,4-dioxano proporcionó una mezcla compleja en la que no se observó ni el dímero ciclobutánico ni el dímero diénico, sino una mezcla relativamente compleja, de la que por sublimación a 160 °C/1–2 torr, se aisló 1,5-(2,2'-bifenilen)triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano **162** con un 10% de rendimiento.

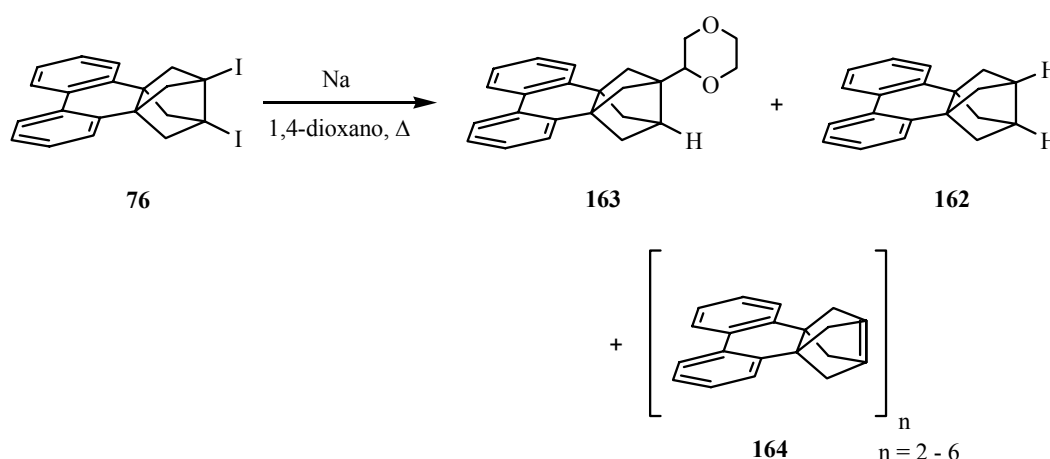


Esquema 66.

Observando este resultado, repetimos la reacción y analizamos directamente el residuo aceitoso obtenido por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG/EM), observando la presencia mayoritaria de **162** y otro producto cuyo ión molecular correspondía a $m/z = 344$, posiblemente el producto de reacción del alqueno **145** con 1,4-dioxano, **163**. La formación de productos de reacción del alqueno piramidalizado con el disolvente ya había sido observada con anterioridad en nuestro grupo, pero siempre se trataba de compuestos muy minoritarios.^{28a}

Sin embargo, el espectro de RMN de ^1H era mucho más complejo de lo que cabía esperar para una mezcla formada únicamente por ambos productos. Llegamos entonces a la conclusión de que debía haber algo no volátil en la mezcla de reacción y que no observábamos por CG/EM.

Al añadir éter dietílico al residuo aceitoso anterior, éste solidificó aislando el sólido precipitado y la fase etérea. Al analizar por RMN de ^1H cada una de las fases se observó que el sólido daba unas señales anchas no definidas, típicas de polímeros, mientras que la evaporación de la fase etérea proporcionó un residuo (aprox. un 70% del peso total), que mostraba señales agudas correspondientes a una mezcla de productos. El análisis de dicha fracción etérea con la técnica MALDI-TOF, reveló la presencia de grupos de iones con valores de $m/z = 513 - 1357$ (Figura 9), que sugieren la presencia de oligómeros del alqueno piramidalizado **164**, con $n = 2 - 6$. Desafortunadamente, dada la poca cantidad obtenida, no pudimos estudiar con mayor profundidad estas mezclas (Esquema 67).



Esquema 67.

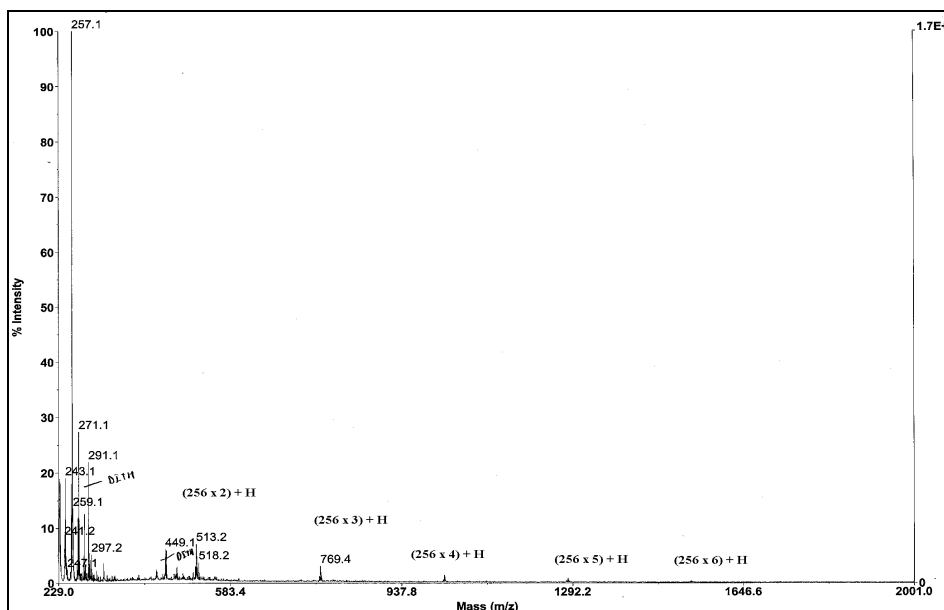
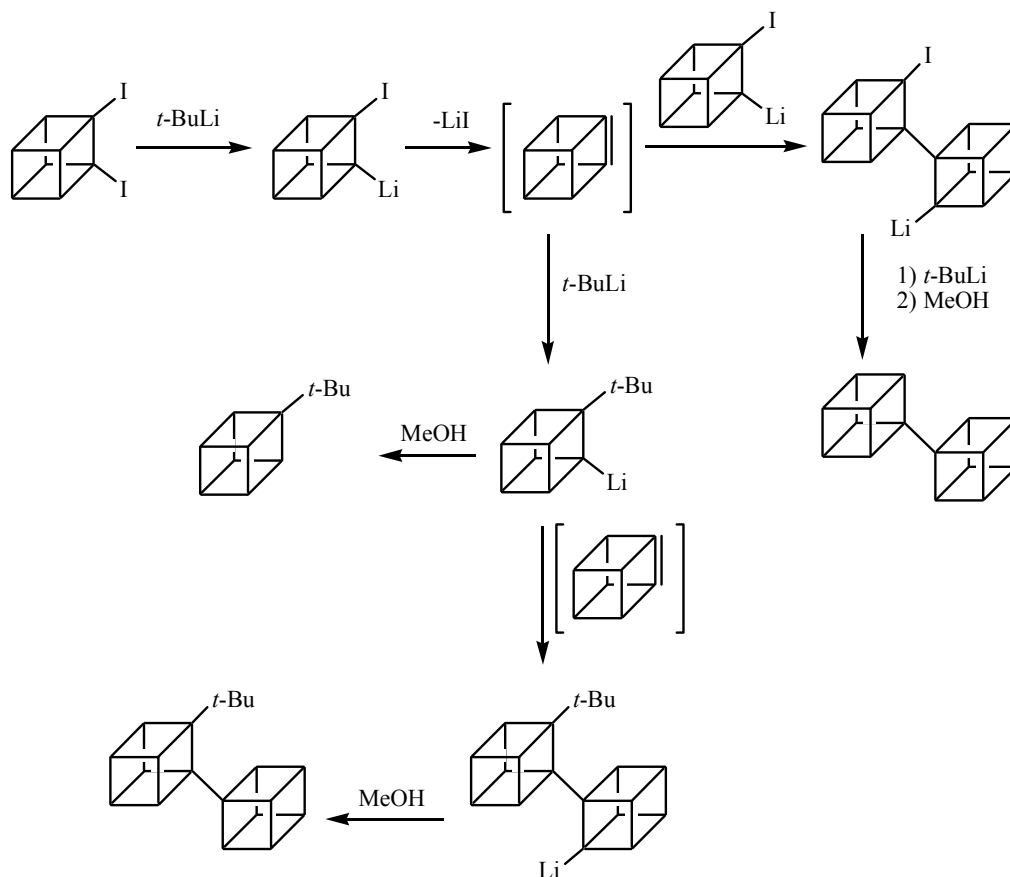
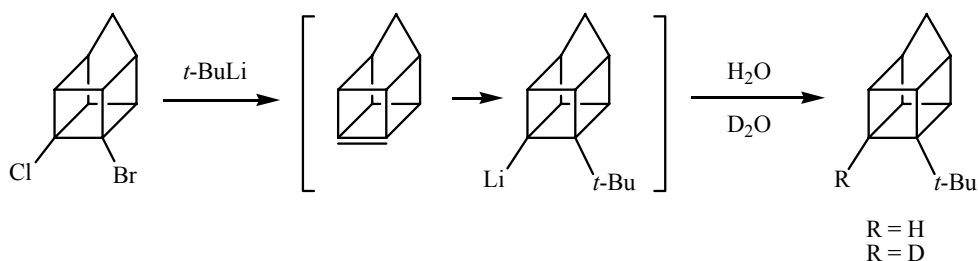


Figura 9. Espectro de MALDI-TOF de la fracción etérea de la reacción de **76** con Na en 1,4-dioxano.

Considerando estos resultados negativos y, teniendo en cuenta que habíamos sido capaces de generar y atrapar el alqueno piramidalizado **145** por reacción de **76** con *t*-BuLi, decidimos generar el alqueno por adición de *t*-BuLi a una disolución de **76** en THF anhidro a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en ausencia de dieno. No obstante, éramos conscientes de que en estas condiciones de reacción el rendimiento del dímero podría no ser muy elevado, considerando la facilidad con la que el *t*-BuLi se adiciona a alquenos piramidalizados, como habían observado previamente Eaton^{7a} y Szeimies^{7b} trabajando con el cubeno (Esquema 68) y el homocubeno (Esquema 69), respectivamente.



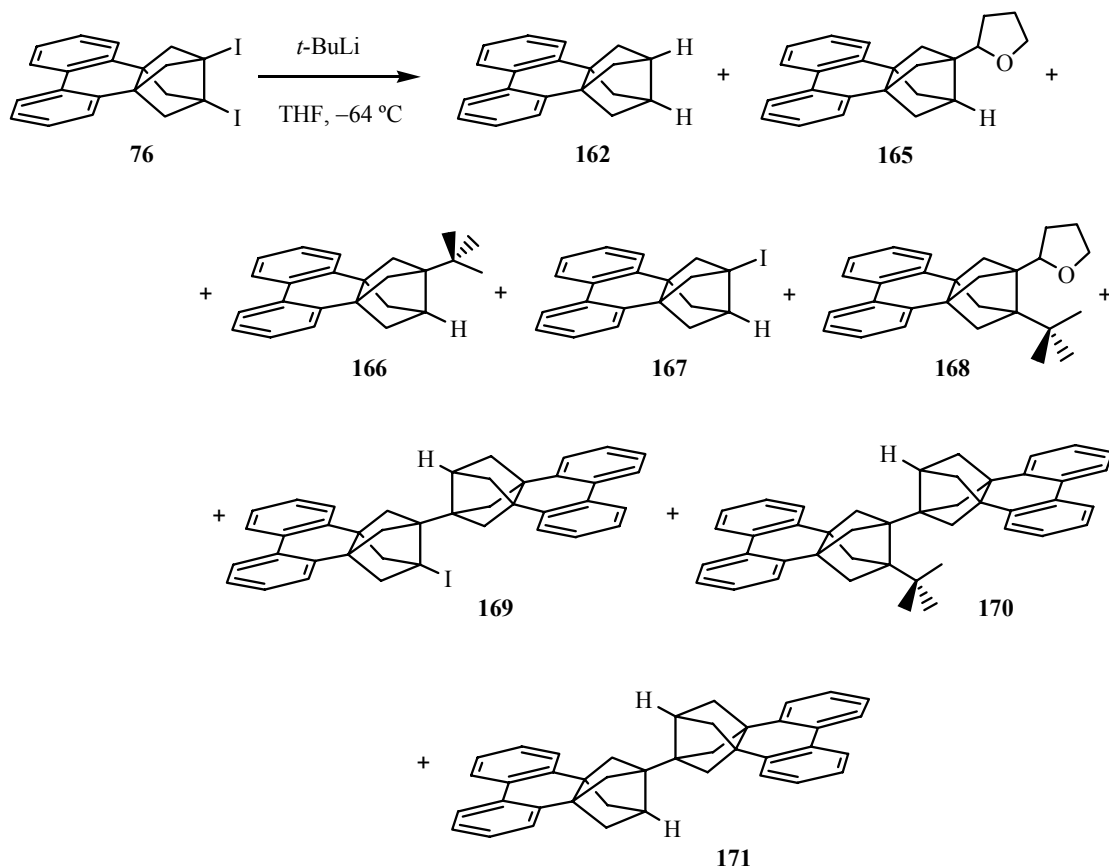
Esquema 68.



Esquema 69.

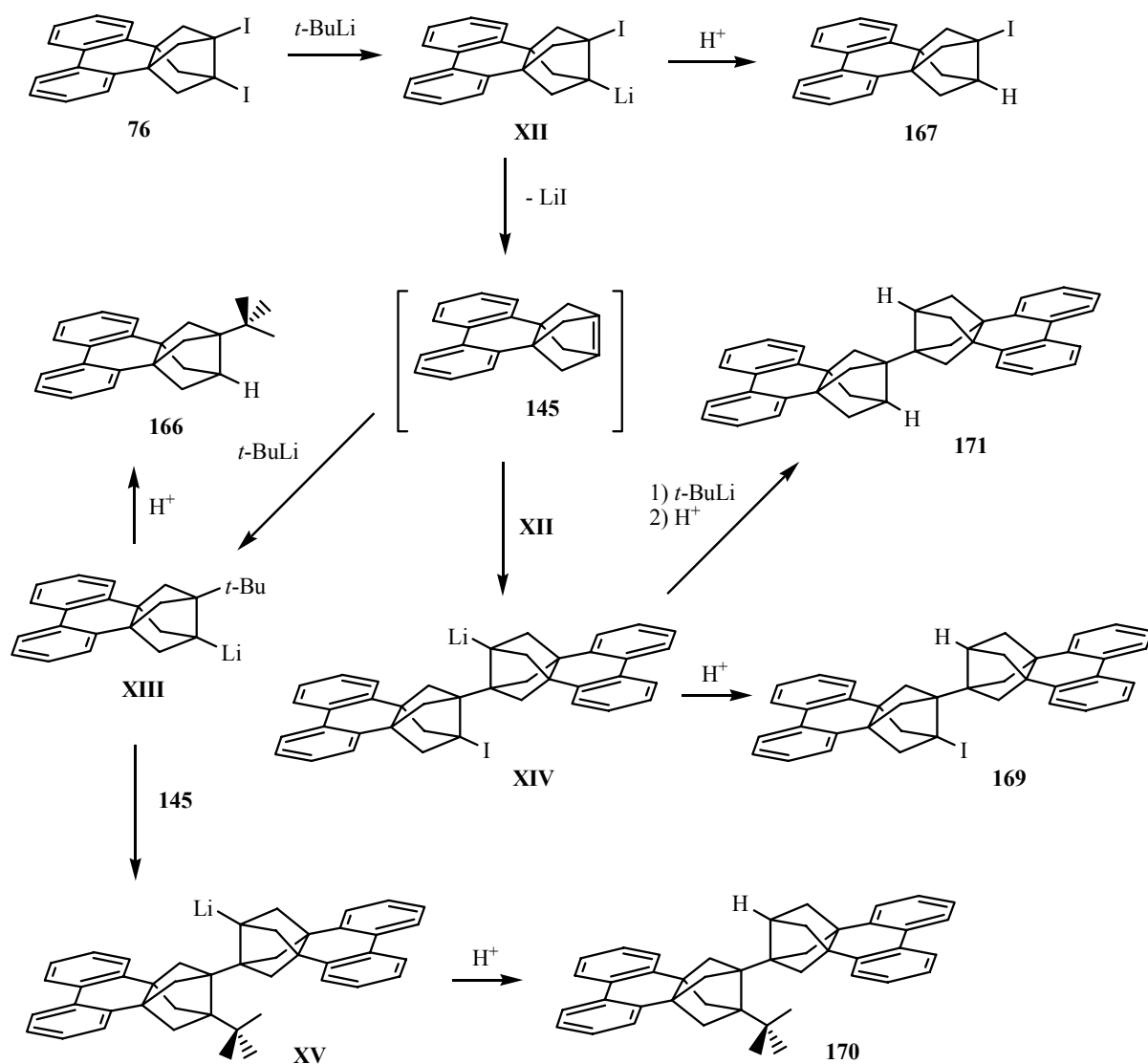
En nuestro caso, la mezcla de reacción fue analizada por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, observando una mezcla más compleja (Esquema 70) que las obtenidas en las reacciones con sodio fundido. Además de los compuestos **162**, **165** y **166**, mayoritarios en el crudo de reacción, la separación de compuestos volátiles por sublimación ($210\text{ }^\circ\text{C}/1\text{--}2\text{ torr}$) de la mezcla, posterior cromatografía en columna del residuo no sublimado, y análisis por espectrometría de masas (introducción directa) de fracciones seleccionadas,

mostró además la presencia de iones cuyos m/z podrían corresponder a **169** y **170**. El único compuesto que se aisló en cantidad suficiente fue **167** que se caracterizó completamente.



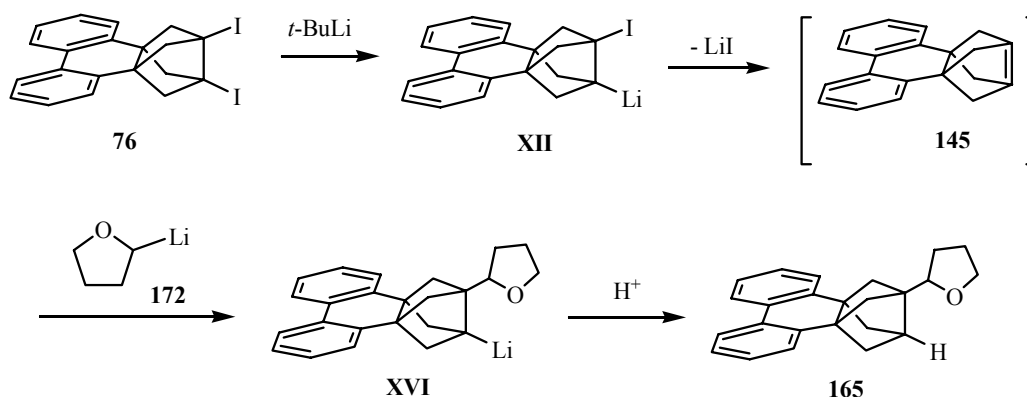
Esquema 70.

La formación de estos compuestos no resulta sorprendente en vista de la reactividad del cubeno y el homocubeno mostrada en los esquemas 68 y 69. Así, la formación de los compuestos **166**, **170** y **171** se podría explicar de forma análoga a lo descrito por Eaton para el caso del cubeno (Esquema 71):



Esquema 71.

Por otro lado, la formación de los productos de reacción del alqueno piramidalizado con el disolvente de reacción se puede explicar también mediante el mecanismo que se muestra en el Esquema 72. El $t\text{-BuLi}$ podría reaccionar con el disolvente de reacción y generar el compuesto organolitiado **172**, que podría reaccionar con el alqueno piramidalizado generado dando el intermedio **XVI**, cuya protonación proporcionaría el compuesto **165**.

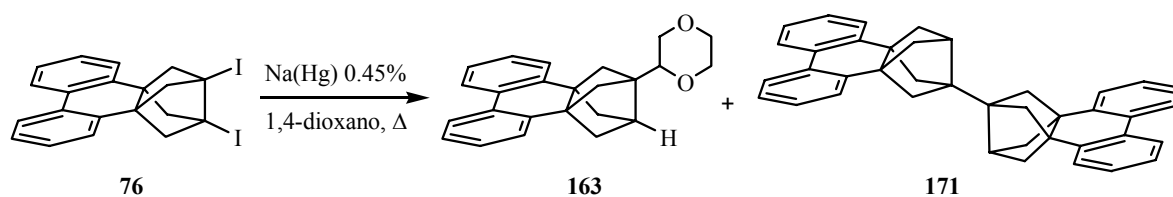


Esquema 72.

La formación de **165** es muy minoritaria y aunque pudo detectarse por CG/EM, no pudo aislarse de la mezcla de reacción con la pureza requerida.

La amalgama de sodio al 0.45%, había sido utilizada en el grupo para realizar el acoplamiento cruzado de alquenos piramidalizados.^{9a,22d,28}

Por reacción de **76** con amalgama de Na(Hg) 0.45% en 1,4-dioxano anhidro durante 22 horas, se obtuvo una mezcla de reacción que analizada por espectrometría de masas (introducción directa) mostró la presencia de posibles iones moleculares con $m/z = 344$ y 514 que podrían corresponder a **163** y **171**, respectivamente.



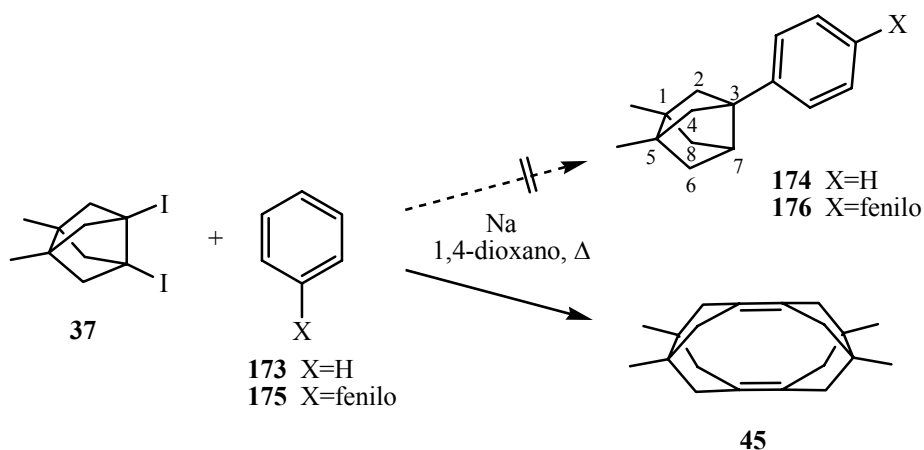
Esquema 73.

Hasta el momento, todos los alquenos piramidalizados generados habían dado dímeros. En el caso de **145**, resultaba evidente que el alqueno piramidalizado se formaba, al haberse atrapado con buenos rendimientos, pero no dimerizaba.

Inicialmente, atribuimos estos resultados negativos a una posible interferencia del grupo bifenilo en el proceso de dimerización. De hecho, en trabajos anteriores del grupo, en unos experimentos de dimerización en los que se había utilizado aleación Na-K preparada en

xileno, se habían detectado por espectrometría de masas iones que podrían corresponder a compuestos de adición del xileno al alqueno piramidalizado.^{24a}

Para evaluar la posibilidad de que el alqueno piramidalizado reaccionase con una unidad de bifenilo de otra molécula realizamos dos experimentos. En primer lugar, se hizo reaccionar **37** con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo en presencia de benceno. Aunque el rendimiento del dímero diénico **45** (35%), fue muy inferior al observado en ausencia de benceno (77%), por espectrometría de masas de la mezcla de reacción no se observó ningún ión asociable a **174**, producto de adición de benceno al alqueno piramidalizado intermedio (Esquema 74).



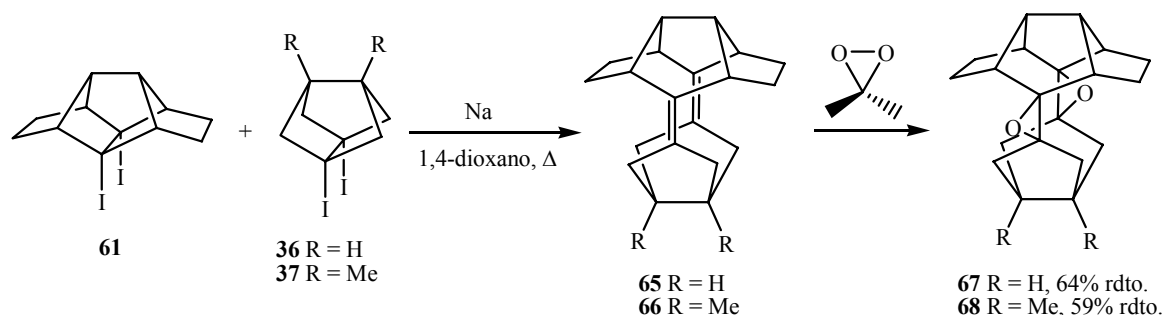
Esquema 74.

Por otro lado, se hizo reaccionar **37** con sodio fundido en presencia de bifenilo en el seno de 1,4-dioxano a reflujo. En este caso, también se observó la formación del dímero **45** (26% de rendimiento) sin detectarse la formación de productos de adición del bifenilo al alqueno piramidalizado (Esquema 74).

En vista de los resultados obtenidos en estos ensayos, parece que la presencia del grupo bifenilo en el alqueno piramidalizado **145** no puede, por si sola, justificar los resultados negativos en los intentos de dimerización.

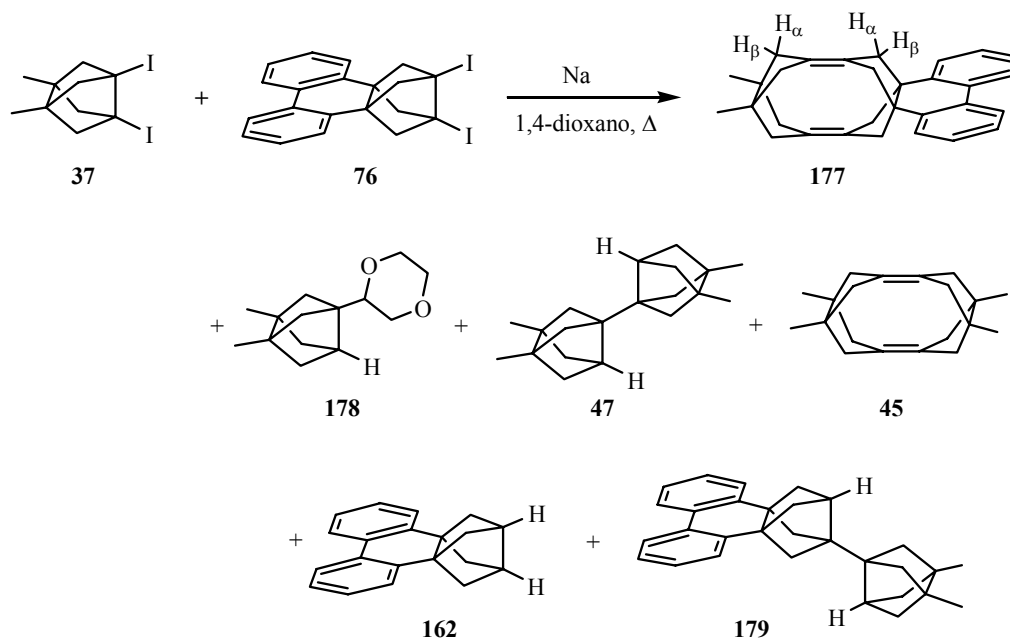
Cabe destacar que, en 1998, nuestro grupo describió el primer ejemplo de acoplamiento cruzado de dos alquenos piramidalizados diferentes. En concreto se describió que la reacción de **61** con un exceso de **36** ó **37** en presencia de sodio fundido a reflujo de 1,4-dioxano proporcionaba los tetrasecododecaedradienos **65** y **66** que se aislaban en forma de sus

correspondientes bisepóxidos con rendimientos del 64 y 59%, respectivamente (Esquema 75).^{19b,24a}



Esquema 75.

Decidimos entonces ensayar el acoplamiento cruzado de **145** con **38**. La reacción de **76** y **37** en proporción molar 1:5 con Na fundido en 1,4-dioxano a reflujo proporcionó una mezcla de reacción cuyo análisis por cromatografía de gases acoplada a EM mostró la presencia mayoritaria de los siguientes posibles compuestos (% Área relativa): dímero diénico **45** (39%), dihidrodímero **47** (20%), producto de acoplamiento cruzado **177** (24%), **178** (7%), **162** (7%) y **179** (3%) (Esquema 76). La purificación del crudo por cromatografía en columna proporcionó 4,5-(2,2'-bifenilen)-10,11-dimetilpentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, **177**, como sólido blanco con un 17% de rendimiento.



Esquema 76.

Por tanto, si bien no se han obtenido los dímeros **160** ó **161** deseados, es evidente que se ha generado el alqueno piramidalizado **145**, como lo demuestra su atrapado con diferentes dienos y su acoplamiento cruzado con **38**.

Para comprender mejor el inesperado comportamiento de **145**, llevamos a cabo cálculos teóricos DFT utilizando el método B3LYP/6-31G(d),⁷⁴ que ya habíamos utilizado previamente en el estudio de otros alquenos piramidalizados. De estos cálculos cabe destacar que los valores obtenidos para el ángulo de piramidalización ($\Phi = 61.7^\circ$), la longitud del doble enlace carbono-carbono (1.381 Å) y el calor de hidrogenación (−96.8 kcal/mol) de **145** son muy similares a los calculados previamente para **18** y **38** (véase Tabla 1, página 9). La única diferencia significativa la encontramos al comparar la diferencia de energía entre los orbitales HOMO y LUMO de **145** ($\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}} = 3.79$ eV) y la de los alquenos relacionados **18** ($\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}} = 4.17$ eV) y **38** ($\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}} = 4.21$ eV). Como observamos en la Figura 16, la mayor densidad electrónica de ambos orbitales se encuentra en los átomos de carbono olefinicos.

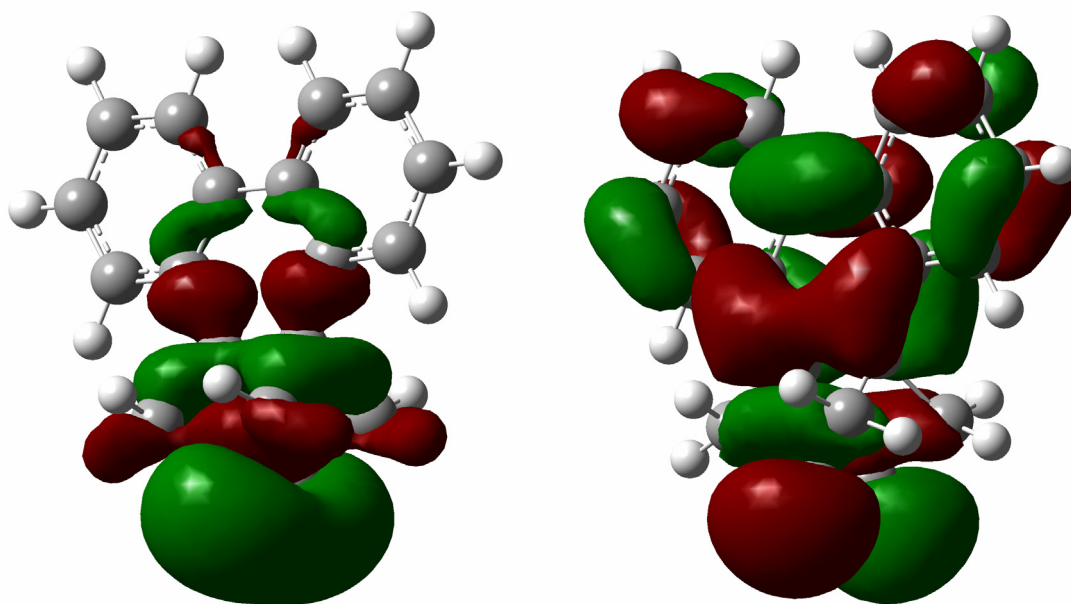


Figura 10. Densidad electrónica de los orbitales HOMO y LUMO de **145**.

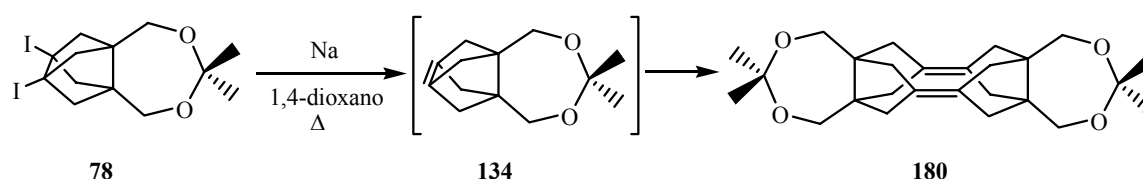
⁷⁴ a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648–5652. b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785–789. c) J. S. Binkley, J. A. Pople, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 939–947. d) M. S. Gordon, J. S. Binkley, J. A. Pople, W. J. Pietro, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2797–2803.

Esta menor diferencia de energía entre los orbitales HOMO y LUMO de **145** puede proporcionar una explicación a los resultados experimentales, ya que este hecho podría facilitar la transferencia de un electrón del sodio al alqueno piramidalizado para dar un anión-radical inestable que no podría dar el dímero deseado, pero que podría ser un intermedio en la formación del compuesto de reducción **162** o de los polímeros. Por otro lado, en ejemplos relacionados, Borden y col. han sugerido la posibilidad de que el *t*-BuLi transfiera un electrón al LUMO de los alquenos piramidalizados para dar productos de reducción.^{8,17,27}

Otra posibilidad que podría justificar los resultados negativos obtenidos, es que se produjesen procesos tipo Birch, por transferencia de electrones del sodio al sistema de bifenilo.⁵⁸ No obstante, conviene añadir que en ninguno de los experimentos detectamos productos de reducción parcial del sistema de bifenilo.

2.2.2. Generación y dimerización de 3,7-isopropilidenbis(oximetilen)tríciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-eno, **134**.

La dimerización de **134** transcurrió de forma similar a la de los alquenos piramidalizados **18** y **38**, previamente estudiados por el grupo. Así, en un primer ensayo, cuando se hizo reaccionar el derivado diyodado **78** con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo, se obtuvo un crudo de reacción que analizado por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, contenía el dímero **180** deseado como producto mayoritario.



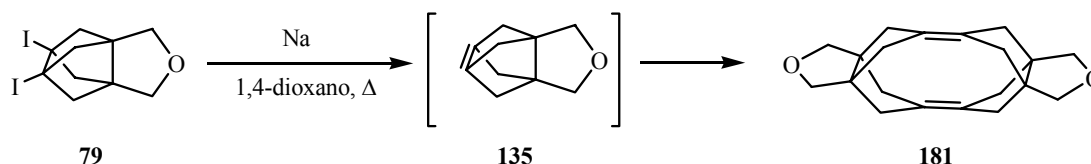
Esquema 77.

Sin embargo, al intentar purificar por cromatografía en columna la mezcla de reacción anterior, se obtuvieron diferentes fracciones de productos en los que la función acetal se había hidrolizado.

El dímero **180** pudo obtenerse en otras operaciones por cristalización del crudo de reacción en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentano (1/1). Este método presenta el problema de proporcionar rendimientos variables, ya que si bien diversas operaciones de dimerización presentaban en el crudo de reacción proporciones muy similares de los compuestos formados (RMN de ^1H), los rendimientos de **180** aislados por cristalización, oscilaban entre 39 – 48%.

2.2.3. Generación y dimerización de 3,7-oxidimetilentriciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-eno, **135**.

Cuando **79** se hizo reaccionar con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo, se obtuvo un crudo de reacción que analizado por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas mostró estar formado muy mayoritariamente por el dímero diénico deseado **181**. Sorprendentemente, cuando la mezcla se sometió a cromatografía en columna, se observó que las fracciones recogidas estaban mono- o diepoxidadas. Este resultado era completamente novedoso, ya que los dímeros **44**, **45**, **52** y **180** eran completamente estables frente a la oxidación al aire, si bien **44** y **45** se habían diepoxidado con rendimientos cuantitativos utilizando tanto dimetildioxirano (DMD) como ácido *m*-cloroperbenzónico (MCPBA).



Esquema 78.

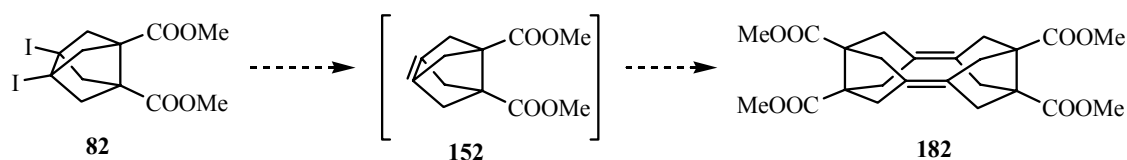
Para evitar la oxidación de los dobles enlaces, se repitió la operación de dimerización y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna en atmósfera inerte, tomando la precaución de degasificar previamente los disolventes de las fases eluyentes. De este modo, se obtuvo el correspondiente dímero diénico puro con un rendimiento del 64%.

Aún así, la elevada sensibilidad de este dímero hizo que cuando la muestra recuperada de RMN se analizó por CG/EM se observasen junto al dieno **181**, diversos productos de degradación. Si bien este producto se muestra más estable al oxígeno en estado sólido, como

medida de precaución se guarda siempre en atmósfera inerte o bien al vacío, siendo entonces estable durante largos periodos de tiempo.

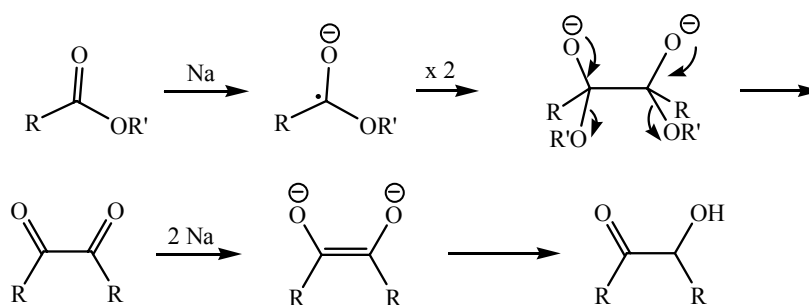
2.2.4. Intentos de generación y dimerización de triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-3(7)-eno-1,5-dicarboxilato de dimetilo, **152**.

Habiendo conseguido generar el alqueno piramidalizado **152** a partir del diéster **82**, decidimos ensayar la formación del dímero **182**.



Esquema 79.

Si bien éramos conscientes de que los ésteres podían experimentar condensación aciloínica en presencia de sodio (Esquema 80),⁷⁵ como en los casos anteriores, el primer método que se probó fue la generación del alqueno piramidalizado por reacción con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo. De esta reacción se recuperó muy poco peso en el crudo de reacción y, analizado por RMN de ¹H, no se observó ninguna señal que se pudiera asignar al producto deseado ni al producto de partida.



Esquema 80.

⁷⁵ K. T. Finley, *Chem. Rev.* **1964**, 64, 573-589.

Considerando que estas condiciones habían sido demasiado enérgicas para las funciones carbonílicas presentes en **82**, decidimos ensayar la dimerización reduciendo la cantidad de sodio metal a la cantidad estequiométrica (2 moles de Na por mol de **82**). De esta operación, se recuperó producto de partida (aprox. 20%) y un sólido (aprox. 50% en peso) que no pudo ser caracterizado. Tampoco de la reacción de **82** con Na(Hg) al 0.45% se pudo identificar producto alguno.

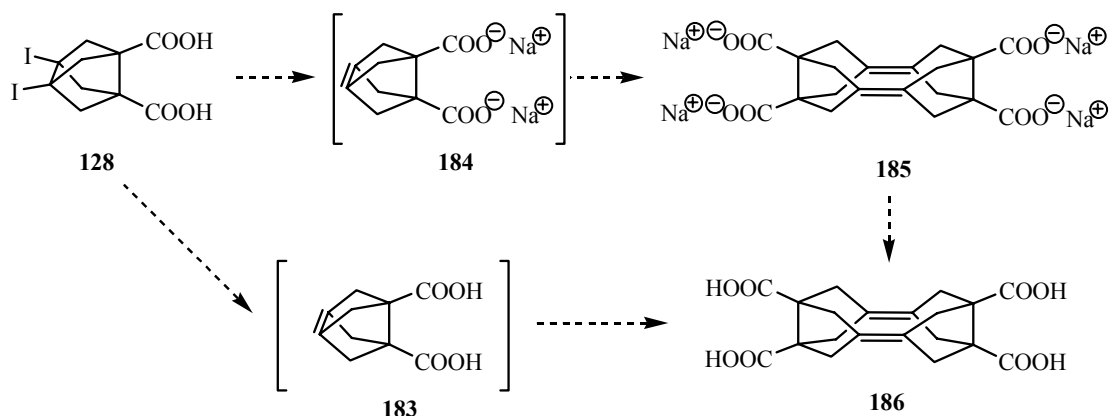
Dado que el alqueno piramidalizado derivado de **82** se había generado y atrapado por reacción con *t*-BuLi, se estudió la reacción de **82** con *t*-BuLi en el seno de THF anhidro. Cuando el crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna, ninguna de las fracciones obtenidas mostró señales en RMN de ¹H que pudieran corresponder al dímero buscado, recuperándose aproximadamente un 6% del producto de partida.

Como última alternativa, decidimos probar la generación del alqueno piramidalizado utilizando el radical anión del 4,4'-di-*t*-butilbifenilo, generado por reacción de Li metal con 4,4'-di-*t*-butilbifenilo en el seno de THF anhidro.⁷⁶ Este método nos había sido sugerido por un revisor de uno de los artículos que habíamos publicado en el tema durante la realización de la presente Tesis. En este caso, del crudo de reacción se recuperó inalterado el producto de partida **82** y 4,4'-di-*t*-butilbifenilo.

2.2.5. Intentos de generación y dimerización del ácido triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-3(7)eno-1,5-dicarboxílico, 183.

Como acabamos de ver, los grupos éster presentes en **82** no eran compatibles con las enérgicas condiciones necesarias para llevar a cabo la dimerización de **152**. Disponiendo del diyododiácido **128**, decidimos abordar la generación y dimerización del correspondiente alqueno piramidalizado relacionado con **183**. Nuestra hipótesis al plantearnos su preparación y dimerización era que el diácido reaccionaría con el sodio para dar la sal correspondiente, que sería mucho más resistente a la reducción que los grupos éster. Obviamente, el problema que se nos podría plantear sería el de la solubilidad de la doble sal en el medio de reacción.

⁷⁶ a) P. K. Freeman, L. L. Hutchinson, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924-1930. b) K. B. Wiberg, S. T. Waddell, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2194-2216. c) B. Mudryk, T. Cohen, *Org. Synth., Coll.* **1998**, *9*, 306-309.

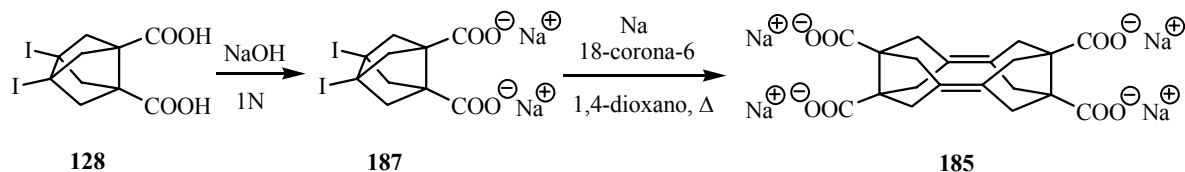


Esquema 81

Efectivamente, cuando **128** se trató con sodio fundido a reflujo de 1,4-dioxano, observamos la formación de un precipitado, recuperándose tras el final de reacción un 86% de producto de partida inalterado. Este resultado sugería que efectivamente se formaba la sal y que ésta precipitaba en el medio de reacción, por lo que si bien los grupos carboxilato no eran reducidos por el sodio, tampoco se formaba el alqueno piramidalizado (Esquema 81).

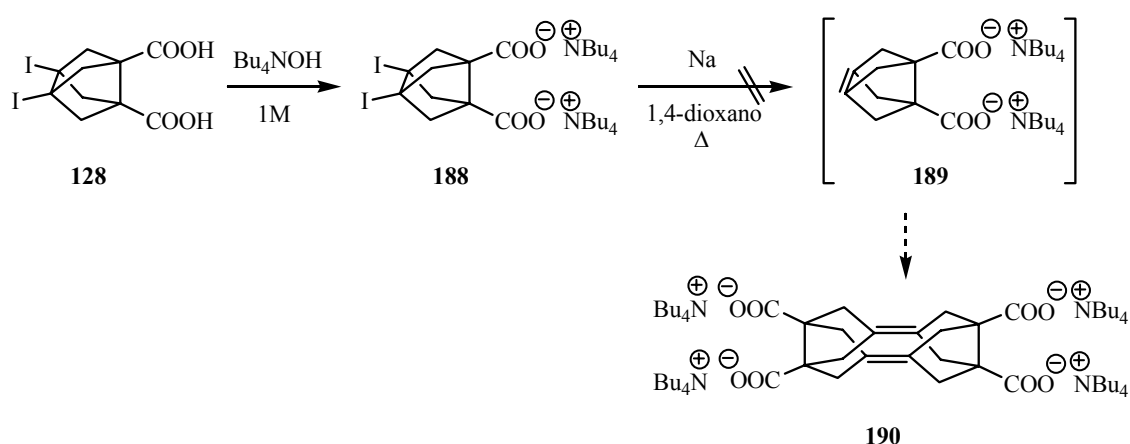
Dado que normalmente las sales de litio son más solubles en disolventes orgánicos decidimos ensayar una dimerización por reacción de **128** con Li metal a reflujo de THF. De nuevo, durante la reacción se observaba la formación de un precipitado, recuperándose inalterado el producto de partida.

Para favorecer la solubilidad de la sal del ácido dicarboxílico decidimos añadir al medio de reacción un éter corona. Además, decidimos partir de la sal en lugar del diácido. La sal disódica **187** se obtuvo por reacción de **128** con disolución acuosa de NaOH 1N y evaporando la disolución de la sal disódica obtenida en un liofilizador. El sólido obtenido se añadió junto con 18-corona-6 (2 moles por mol de **187**) a una suspensión de sodio fundido a reflujo de 1,4-dioxano. En este ensayo recuperamos el diácido de partida inalterado, probablemente de nuevo, por falta de solubilidad de la sal (Esquema 82).



Esquema 82.

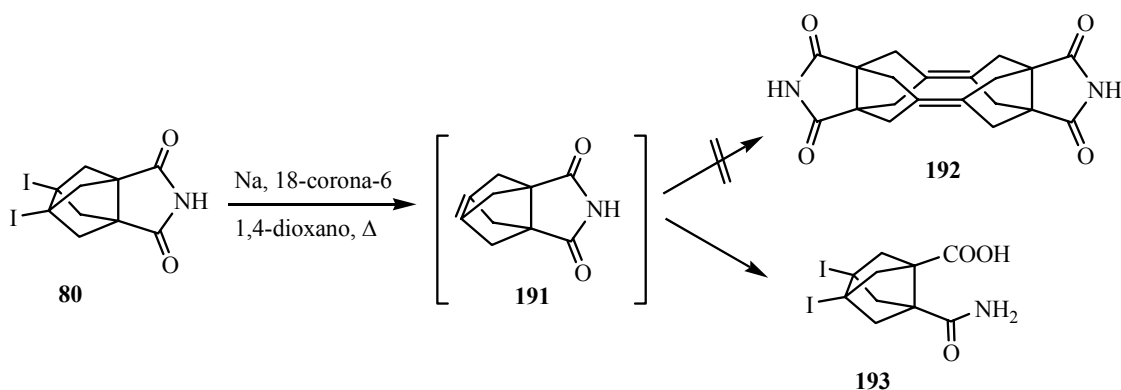
Decidimos entonces preparar la sal doble de tetrabutilamonio esperando que fuera más soluble en el medio de reacción. Así, por reacción de **128** con una disolución metanólica 1M de hidróxido de tetrabutilamonio a temperatura ambiente, evaporación del disolvente y posterior secado del producto en el liofilizador, obtuvimos la doble sal de tetrabutilamonio **188**, con rendimiento cuantitativo. A diferencia de los otros ensayos, en este caso la sal obtenida se disolvió en 1,4-dioxano anhidro y se hizo reaccionar con Na fundido. Sin embargo, de nuevo recuperamos casi cuantitativamente el diyodo diácido de partida **128** (Esquema 83).



Esquema 83.

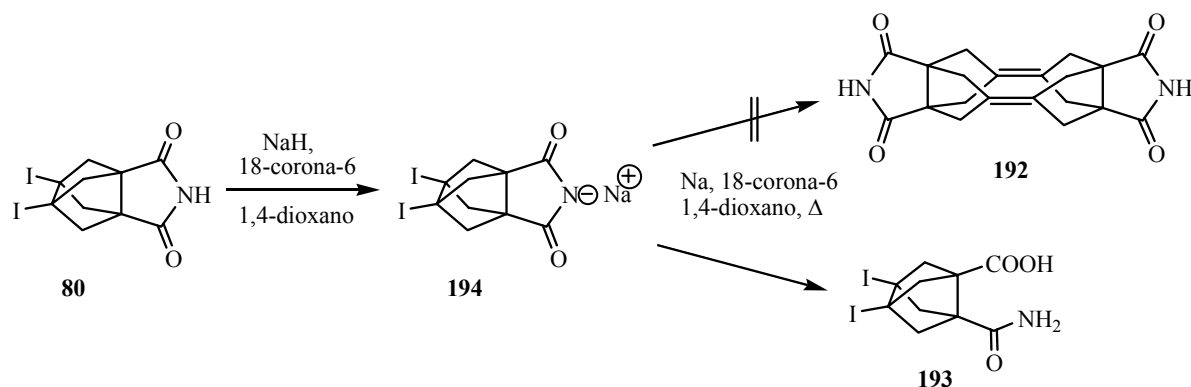
2.2.6. Intentos de generación y dimerización de triciclo[3.3.0.^{3,7}]oct-3(7)-eno-1,5-dicarboximida, **191**.

A la vista de los resultados negativos obtenidos utilizando el diéster **82** y con el diácido **128**, decidimos utilizar la imida **80**. Teniendo en cuenta la experiencia con el diácido y considerando que **80** podía formar una sal sódica que precipitaría en el medio de reacción, llevamos a cabo la reacción en presencia de un exceso de 18-corona-6.⁷⁷ La imida **80** se adicionó sobre una disolución del éter corona en 1,4-dioxano a reflujo, que contenía el sodio fundido. De la mezcla de reacción se aisló **193**, producto de hidrólisis de **80** (36% de rendimiento), no observándose otros productos (Esquema 84).



Esquema 84.

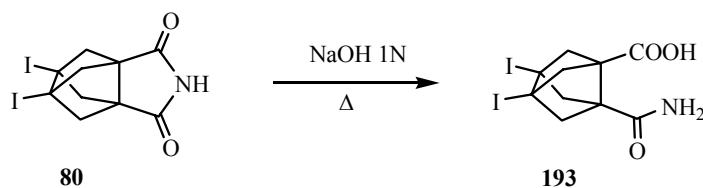
Alternativamente, preparamos la sal sódica de **80** por reacción de una disolución de la imida **80** en 1,4-dioxano con NaH (110 °C) durante 10 minutos. La sal sódica **194** precipitada se redisolvió en el medio de reacción (1,4-dioxano) por adición de un exceso de 18-corona-6 y se añadió a una suspensión de sodio fundido en 1,4-dioxano anhidro a reflujo dejándose reaccionar durante 3 horas. De esta reacción se aisló **193** con un 56% de rendimiento (Esquema 85).



Esquema 85.

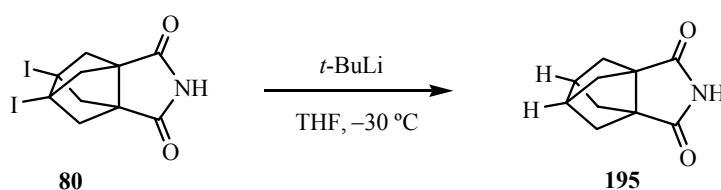
La estructura de **193** se confirmó preparándose una muestra por hidrólisis básica de **80** (79% de rendimiento) (Esquema 86). Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto obtenido eran idénticos a los obtenidos en los ensayos de dimerización anteriormente comentados.

⁷⁷ a) N. S. Poonia, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1012-1019. b) J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 338-345. c) G. W. Gokel, W. M. Leevy, M. E. Weber, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2723-2750.



Esquema 86.

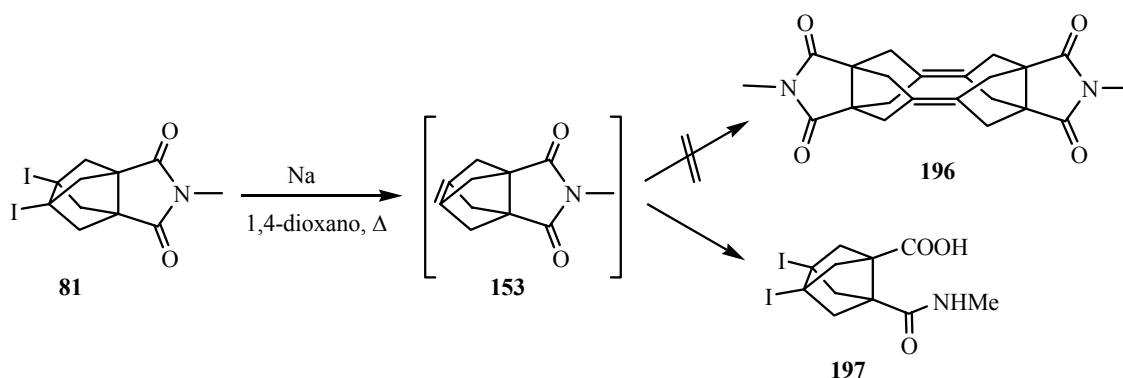
Por otro lado, cuando se hizo reaccionar la imida **80** con *t*-BuLi (2 equivalentes) en el seno de THF anhidro a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, se obtuvo un crudo de reacción que, analizado por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG/EM), mostró la posible presencia de **195**.



Esquema 87.

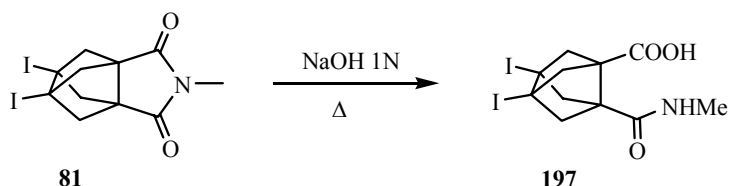
2.2.7. Ensayos de generación y dimerización de *N*-metiltriciclo[3.3.0.^{3,7}]oct-3(7)-eno-1,5-dicarboximida, **153**.

Teniendo en cuenta los problemas de estabilidad de la imida **80**, decidimos generar el alqueno piramidalizado derivado de la imida *N*-metilada **81** que carece de hidrógenos ácidos.



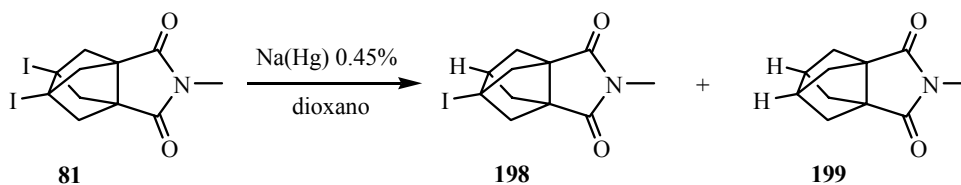
Esquema 88.

Cuando se hizo reaccionar la imida **81** con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo, se obtuvo el correspondiente producto de hidrólisis **197** con un 95% de rendimiento (Esquema 88). Como antes, para confirmar la estructura, se preparó una muestra de **197** por hidrólisis de **81** mediante tratamiento con disolución acuosa de NaOH 1N a reflujo durante 1 hora (85% de rendimiento) (Esquema 89).



Esquema 89.

Cuando **81** se hizo reaccionar con Na(Hg) al 0.45% durante tres horas (tiempo más corto que el habitual, que era de unas 24 horas), se obtuvo un crudo de reacción que analizado por CG/EM mostró contener producto de partida (9% área relativa), producto monoyodado **198** (55% área relativa) y producto desyodado **199** (14% área relativa) (Esquema 90).

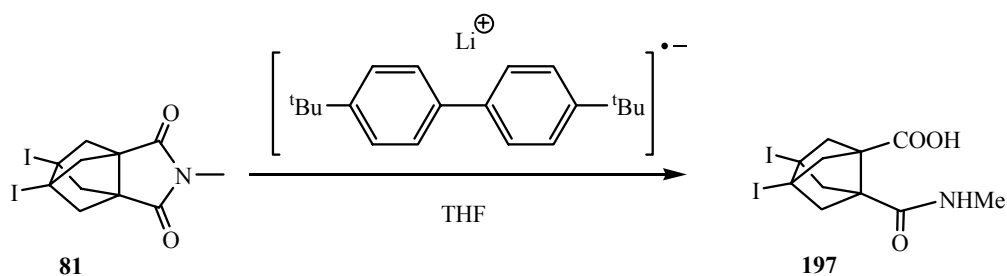


Esquema 90.

Cuando la reacción de **81** con Na(Hg) se prolongó durante 6 horas, se obtuvo **199** (37% de rendimiento).

Para obtener muestras analíticas de **198** y **199**, se sometió **81** a hidrogenación catalítica en diversas condiciones (Pd/C en AcOEt, *i*-PrOH, MeOH, MeOH + NaOH), siempre con resultados negativos.

Por otro lado, la reacción de **81** con el radical anión obtenido por reacción de 4,4'-di-*t*-butilbifenilo con Li en el seno de THF anhidro,⁷⁶ dio el amidoácido **197** con un 56% de rendimiento (Esquema 91).



Esquema 91.

Finalmente, estudiamos la generación del alqueno piramidalizado **153** y su posible dimerización por reacción de **81** con *t*-BuLi en el seno de THF anhidro, obteniendo una mezcla compleja de productos donde no se observaba el dímero deseado. El análisis de esta mezcla por CG/EM puso de manifiesto la presencia de dos productos mayoritarios (t_r 14.8 y 17.9 min, con 21% y 37% de áreas relativas, respectivamente). Estos compuestos pudieron aislarse con rendimientos bajos, por cromatografía en columna, identificándose como **201** (t_r 14.8 min) y **200** (t_r 17.9 min). La formación de estos compuestos pone de manifiesto la generación del alqueno piramidalizado **153** y una reactividad no observada hasta el momento en ninguno de los derivados bisnoradamantánicos estudiados previamente (Figura 11).

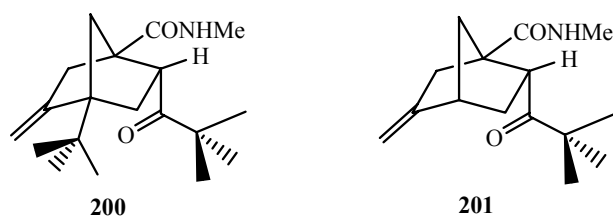
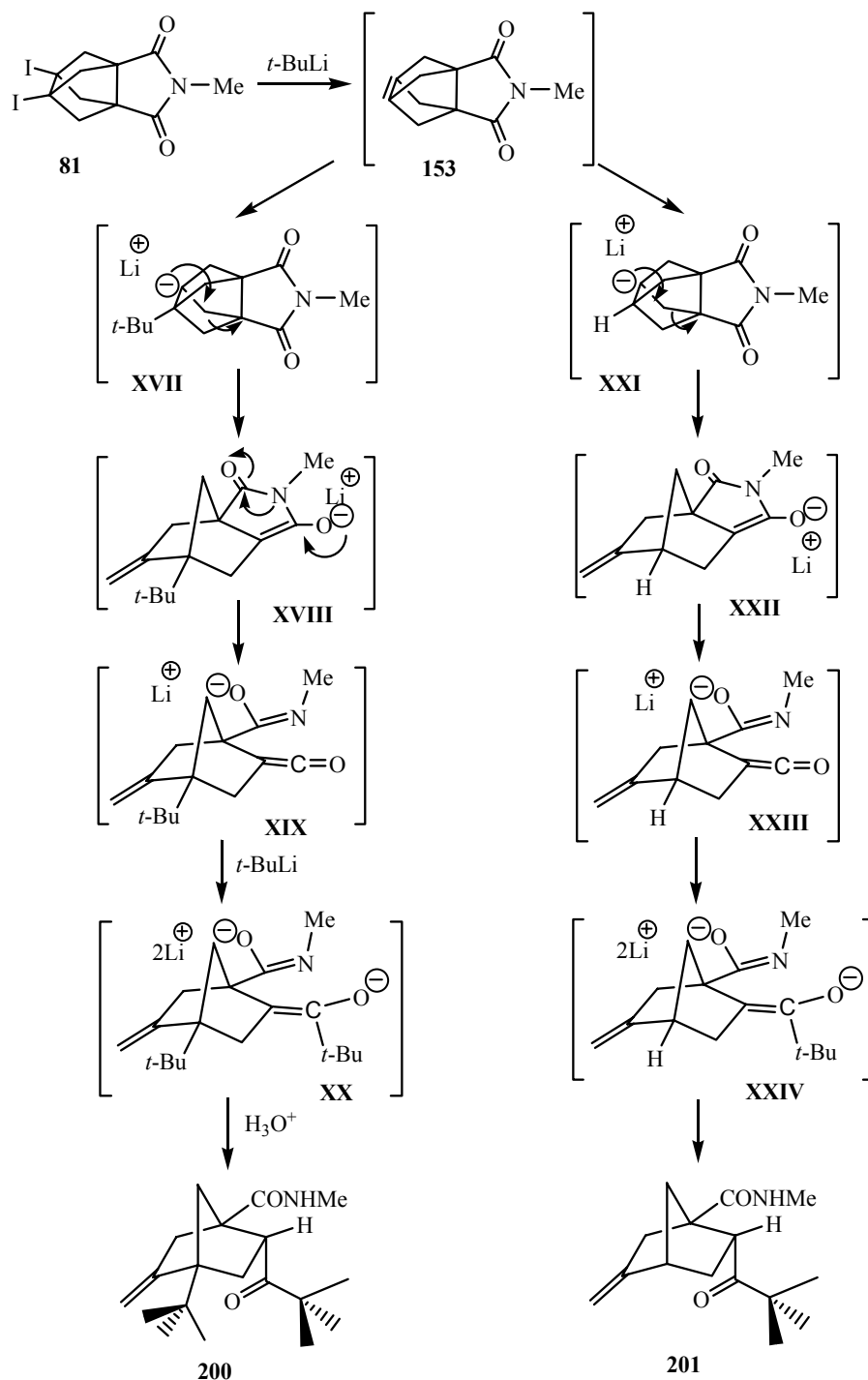


Figura 11.

La formación de estos compuestos puede explicarse, a partir del alqueno piramidalizado, según el mecanismo recogido en el Esquema 92.

La adición nucleófila de *t*-BuLi a **153** proporcionaría el carbanión **XVII**, el cual podría experimentar fragmentación para dar el enolato **XVIII**, que contiene el esqueleto de norbornano, liberando la tensión del esqueleto bisnoradamantánico. El enolato **XVIII** podría estar en equilibrio con la cetena **XIX**, que, por ataque nucleófilo de otra molécula de *t*-butillitio podría originar el dianión **XX**. La protonación de este dianión durante el final de reacción daría **200**, en el que la disposición en *endo* del grupo pivaloilo puede justificarse por protonación cinética del enolato por la cara *exo*, menos impedida estéricamente en

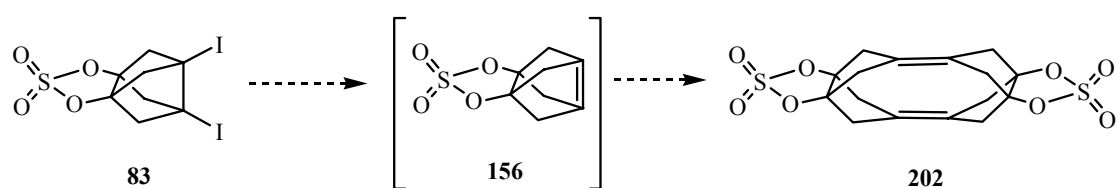
condiciones de control cinético. De forma similar, el *t*-butillitio podría transferir un hidruro al alqueno piramidalizado, originando el anión **XXI** que podría evolucionar de forma similar a **XVII** para dar el producto **201**.



Esquema 92.

En conclusión, podemos decir que aunque hemos reunido numerosas evidencias que ponen de manifiesto la formación del alqueno piramidalizado **153**, hasta el momento no hemos sido capaces de obtener el producto de dimerización.

2.2.8. Ensayos de generación y dimerización de 1,5-sulfonildioxitriciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-3(7)-eno, **156**.



Esquema 93.

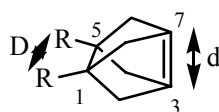
Por lo que respecta al alqueno piramidalizado **156**, aunque habíamos conseguido atraparlo en forma de dos aductos Diels-Alder, todos los intentos de dimerización resultaron infructuosos.

La reacción de **83** con sodio fundido a reflujo de 1,4-dioxano, con Na(Hg) al 2% en el mismo disolvente a temperatura ambiente o con *t*-BuLi en el seno de THF a baja temperatura proporcionó, en todos los casos, mezclas muy complejas de productos en las que no se observó (CG/EM) la presencia de dímeros de **156**.

En resumen, hemos logrado generar y atrapar con rendimientos de moderados a buenos seis alquenos piramidalizados: **134**, **135**, **145**, **152**, **153** y **156**. Sin embargo, únicamente dos (**134** y **135**) han proporcionado los correspondientes dímeros diénicos. Los dos dímeros obtenidos son aquellos cuyos precursores contienen una función éter o acetal en su estructura. Por diversas razones, el resto de alquenos piramidalizados generados en diversas condiciones, no han conducido a dímeros. El alqueno piramidalizado **153** reacciona con *t*-BuLi para dar derivados norbornánicos a través de reacciones de fragmentación aniónicas no observadas con anterioridad.

2.3. Cálculos teóricos de los alquenos piramidalizados de interés.

Paralelamente a la síntesis de los compuestos diyodados, se realizaron cálculos teóricos de DFT (*Density Functional Theory*) de los correspondientes alquenos piramidalizados utilizando B3LYP/6-31G* (véase Datos Generales en la parte experimental para detalles sobre los programas utilizados). Los valores obtenidos de ángulos de piramidalización (Φ), distancias del enlace C1-C5 y del doble enlace C3=C7 y la diferencia de energía HOMO-LUMO para los diferentes alquenos piramidalizados se muestran en la Tabla 5:



Compuesto	R	Φ	d (Å)	D (Å)	$\Delta H_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)
18	- H	61.9°	1.360	1.668	4.17
38	- Me	61.8°	1.380	1.705	4.21
145		61.7°	1.381	1.666	3.79
156		60.7°	1.393	1.645	4.64
153	- COOMe	61.5°	1.380	1.704	4.01
183		61.7°	1.380	1.643	3.84
152		61.7°	1.381	1.636	3.84
135		61.8°	1.383	1.671	3.88
134		61.8°	1.379	1.686	3.98

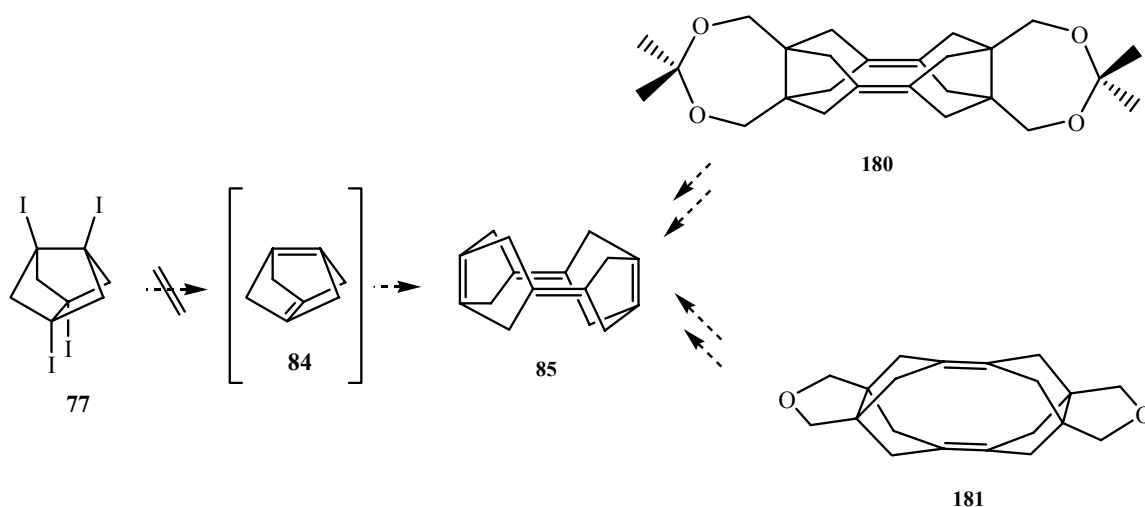
Tabla 5. Parámetros calculados de los alquenos piramidalizados de interés.

Como puede observarse, no existen diferencias notables en los parámetros calculados respecto a los alquenos de referencia **18** y **38**, por lo que era de esperar un comportamiento similar en los alquenos que queríamos generar.

Sin embargo, como se ha comentado a lo largo de este capítulo, existe una importante diferencia en la reactividad de estos alquenos debido a los grupos funcionales presentes en algunos de estos compuestos, que posibilitan reacciones de fragmentación que no pueden tener lugar en ausencia de los mismos.

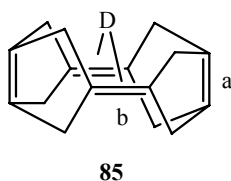
3. TRANSFORMACIONES CON LOS DÍMEROS 180 y 181.

Como se ha indicado en el apartado *Objetivos*, el tercer objetivo de esta Tesis iba dirigido a la preparación del tetraeno **85**, compuesto de interés teórico por la presencia de cuatro dobles enlaces C=C piramidalizados relativamente próximos en el espacio y con una disposición particular: dos parejas de dobles enlaces paralelos, perpendiculares entre sí.



Esquema 94.

Cálculos teóricos (DFT) realizados con B3LYP/6-31G(d) sobre **85** permiten obtener las longitudes de enlace C=C ($d_{C=C}$), los ángulos de piramidalización (Φ) y las distancias entre dobles enlaces C=C paralelos (D) que se recogen en la Tabla 6.



	$d_{C=C}$ (Å)	Φ (°)	D (Å)
a	1.348	34.1	3.789
b	1.347	26.3	3.619

Tabla 6.

Cabe destacar que durante la realización de la presente Tesis Doctoral, Prinzbach y col. han descrito la generación y atrapado del dodecahedratetraeno **203** que contiene en su estructura la de **85**.⁷¹ La inestabilidad de **203** hace prever que también **85** sea un compuesto inestable.

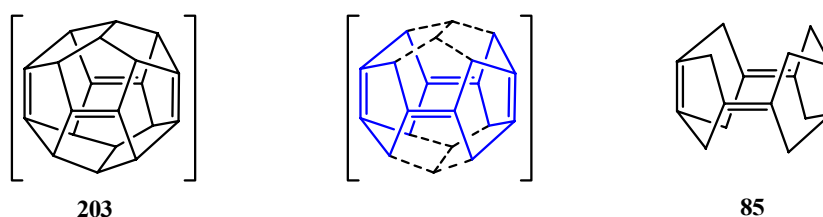


Figura 12.

En la Tesis de C. Ayats⁵¹ se estudió la reacción del derivado tetrayodado **77** con diferentes reactivos (Na fundido, Na(Hg), etc.) con la idea de obtener el tetraeno **85** a través de la posible formación intermedia del dieno **84** que contiene dos dobles enlaces altamente piramidalizados (Esquema 94). De acuerdo con la reactividad conocida de alquenos piramidalizados relacionados, **84** podría experimentar una reacción de cicloadición [2+2] seguida de una retrocicloadición [2+2] que conduciría al tetraeno **85**. Sin embargo, no se obtuvo evidencia alguna indicativa de la formación de **85**.⁵⁷

En esta Tesis nos planteamos la conversión de dímeros diénicos convenientemente funcionalizados en el tetraeno **85**. Los resultados negativos obtenidos en los ensayos de obtención de los dímeros diénicos **161**, **182**, **186**, **192** y **196** (Figura 13), ha limitado el estudio a la posible utilización de los dienos **180** y **181**, como se indica en el Esquema 95.

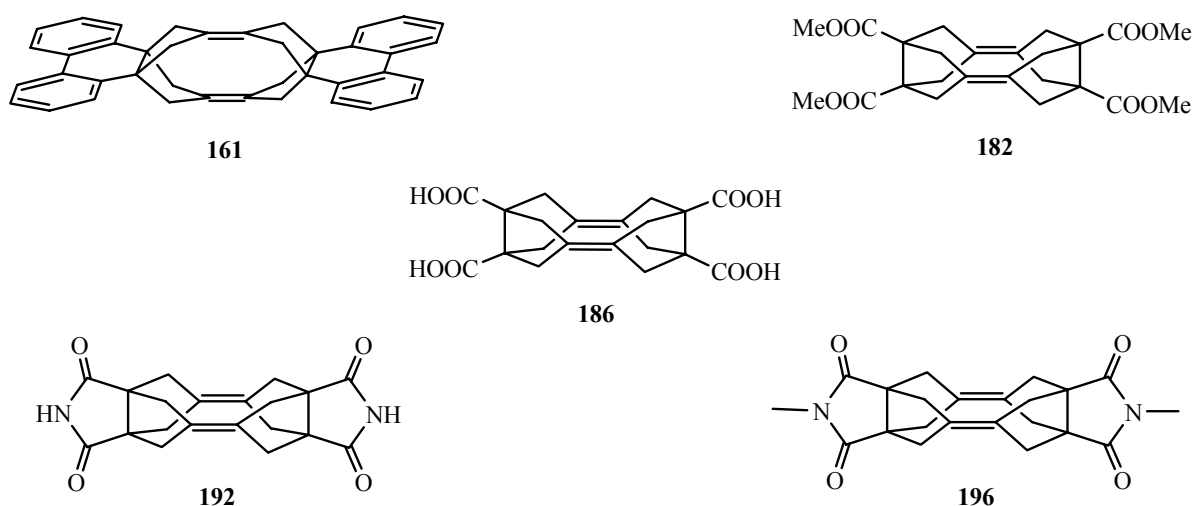
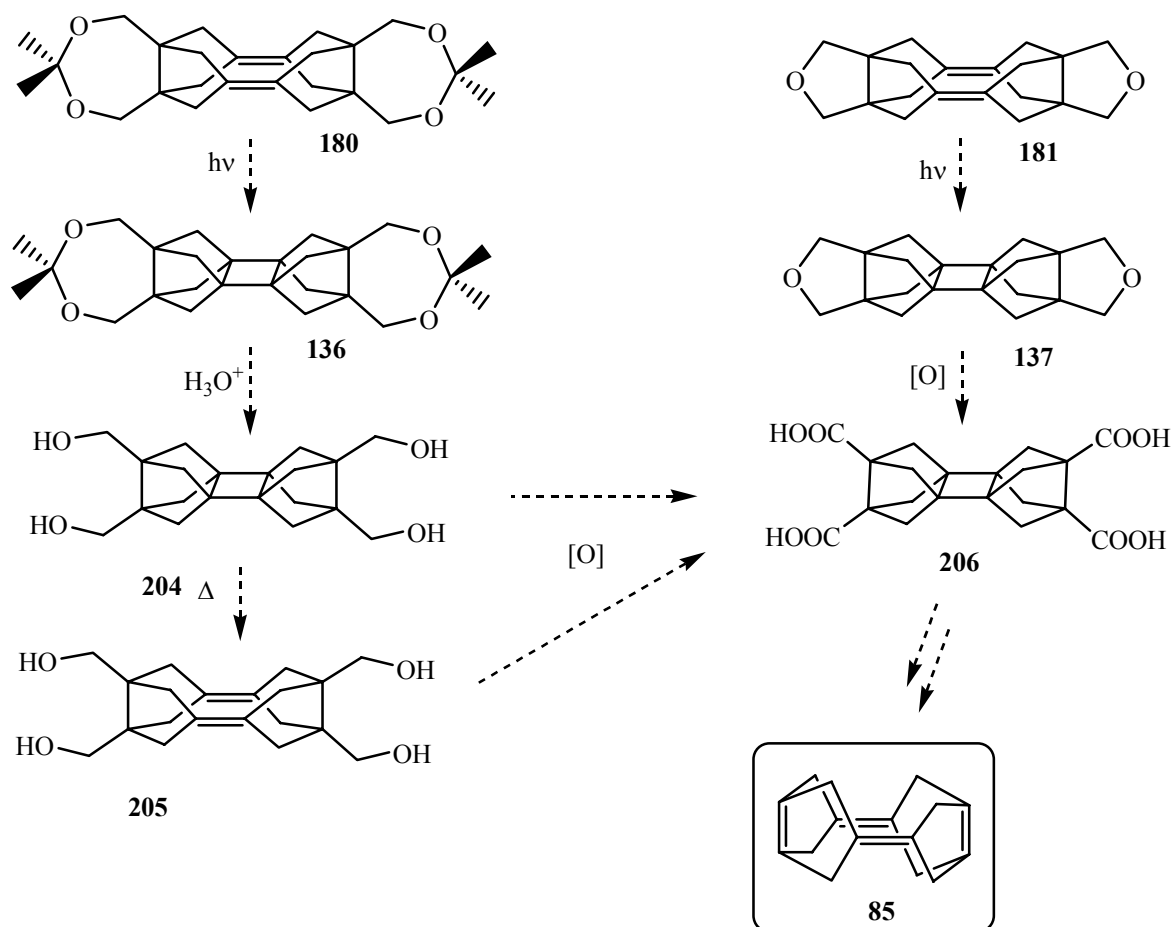


Figura 13.



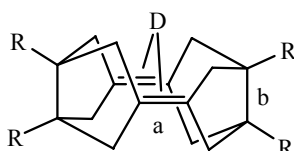
Esquema 95.

Como se ve en el esquema 95, la conversión del dieno **180** en el tetraeno **85** implicaría la hidrólisis de la función acetal, oxidación de los grupos hidroximetilo a ácido carboxílico y descarboxilación oxidativa de las funciones ácido 1,2-dicarboxílico a alqueno. Considerando que algunas de estas transformaciones pueden ser incompatibles con la presencia de los dobles enlaces $C=C$, es previsible que haya que protegerlos. Teniendo en cuenta la experiencia previa del grupo relativa a la reactividad de este tipo de dienos, en el esquema 95 se ha planteado la cicloadición intramolecular $[2+2]$ del sistema diénico al compuesto ciclobutánico correspondiente como método de protección de los dobles enlaces $C=C$. Un procedimiento similar alternativo partiría del dieno **181**.

3.1. Antecedentes.

Antes de iniciar este apartado, puede resultar de interés hacer un resumen de los resultados previos del grupo relativos a la estructura y reactividad de este tipo de dienos.

Cálculos teóricos DFT realizados con B3LYP/6-31G* en esta Tesis Doctoral ponen de manifiesto que parámetros significativos de los dienos **180** y **181** como la longitud de los enlaces C=C (a), la distancia entre dobles enlaces (D), el ángulo de piramidalización de estos enlaces (Φ) y la longitud del enlace C-C entre carbonos que soportan los sustituyentes R (b) son prácticamente iguales a las de otros dienos (**44**, **45** y **52**) preparados previamente por el grupo. En la Tabla 7, se recogen los valores de estos parámetros. Estos datos permiten prever para los dienos **180** y **181** una reactividad similar a la observada previamente con los otros dienos.



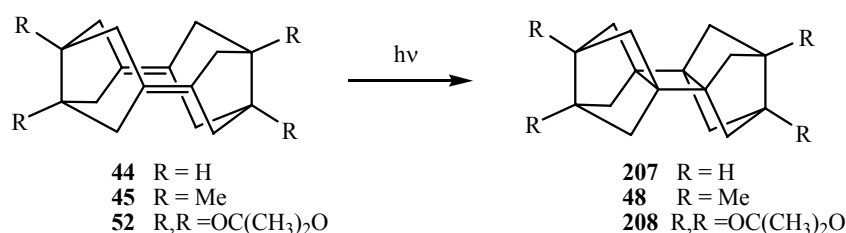
	R	D (Å)	a (Å)	b (Å)	Φ
44	-H	3.055	1.339	1.583	14.4°
45*	-Me	2.999 (2.989)	1.339 (1.336)	1.610 (1.622)	13.6° (13°)
52		3.065	1.340	1.572	14.7° ^b
180		3.014	1.339	1.600	13.7° ^b
181		3.042	1.340	1.596	14.2° ^b

* Valores entre paréntesis correspondientes a la difracción de rayos-X

^b Valor aproximado promedio de las diferentes conformaciones.

Tabla 7. Parámetros de los diversos dímeros diénicos calculados por B3LYP/6-31G*.

En trabajos previos del grupo, el dieno **45** se había transformado en el derivado ciclobutánico **48** por irradiación con una lámpara de vapor de Hg en el seno ciclohexano y en ausencia de fotosensibilizadores.²⁴ El compuesto **48** resultó medianamente estable y pudo caracterizarse completamente, si bien, en solución en CDCl_3 a temperatura ambiente experimentaba un proceso de retrocicloadición [2+2] que lo convertía de nuevo en el dieno **45** en un tiempo aproximado de 24 horas. La irradiación del dieno **44** condujo a una mezcla del derivado ciclobutánico **207** y el dieno **44**, observando una rápida conversión térmica del derivado ciclobutánico al dieno, lo que impidió caracterizar una muestra pura del derivado **207**. Por su parte, la irradiación del dieno **52** no permitió ni siquiera observar la formación del derivado ciclobutánico **208**. Probablemente, en este caso la inestabilidad térmica de **208** es todavía mayor que en el caso de **207**. La inestabilidad térmica de estos derivados está relacionada con la elevada energía que se libera en el proceso de apertura del sistema ciclobutánico, en el que no sólo se libera la tensión del anillo ciclobutánico, sino también la tensión propia de las dos subunidades bisnoradamantánicas.



Esquema 96.

La estructura de rayos-X del dieno **45** dió un valor para la longitud del enlace C-C entre los carbonos portadores de los grupos metilo de 1.622 Å mientras que el valor correspondiente en el derivado ciclobutánico **48** es de 1.649 Å. Es decir, que al pasar de **48** a **45**, la longitud del enlace entre los carbonos portadores de los grupos metilo se acorta, lo que debe incrementar la tensión relativa del compuesto debido a la mayor repulsión entre los sustituyentes metilo. De hecho, cálculos DFT efectuados con B3LYP/6-31G* dan una energía para la conversión de **48** en **45** de -52.3 kcal/mol frente a -59.0 kcal/mol para la conversión de **207** en **44** (véase Tabla 8, página 115). Cálculos DFT efectuados con B3LYP/6-31G* realizados en esta Tesis Doctoral, dan una energía para la conversión de **208** en **52** de -62.0 kcal/mol. Experimentalmente, se observa que el proceso menos exotérmico es el más lento. La menor exotermia del primer proceso puede ponerse de manifiesto también en el estado de transición

correspondiente, lo que explicaría la ligera mayor estabilidad relativa del derivado ciclobutánico **48** frente a **207**. Así mismo, la gran exotermia relativa calculada para la conversión de **208** en **52** puede significar que éste sea un proceso muy rápido, explicando que **208** no se haya podido detectar.

La retrocicloaddición [2+2] de **48** a **45** se pudo estudiar mediante métodos experimentales como la RMN de ^1H (en disolución) o DSC (en estado sólido), pudiéndose calcular la energía de activación del proceso y la entalpía de reacción.

Cabe destacar aquí, que estos dímeros diénicos se irradiaron en el seno de hidrocarburos saturados en ausencia de fotosensibilizadores para dar los dímeros ciclobutánicos correspondientes, lo que es posible debido a la piramidalización de los dobles enlaces C=C en los dienos. Como se ha comentado anteriormente, como consecuencia de la piramidalización, disminuye la diferencia energética existente entre los orbitales HOMO y LUMO, lo que posibilita la excitación directa del dieno. En la bibliografía se encuentra descrita la cicloaddición [2+2] de sistemas diénicos no piramidalizados, incluidos en estructuras caja con una distancia máxima entre dobles enlaces de 4 Å que requieren el uso de fotosensibilizadores.⁷⁸

Por otro lado, tal y como se recoge en el Esquema 97, nuestro grupo había llevado a cabo la reducción y la epoxidación de **44** y **45** y había estudiado también la reactividad de **45** como dienófilo en reacciones de Diels-Alder.

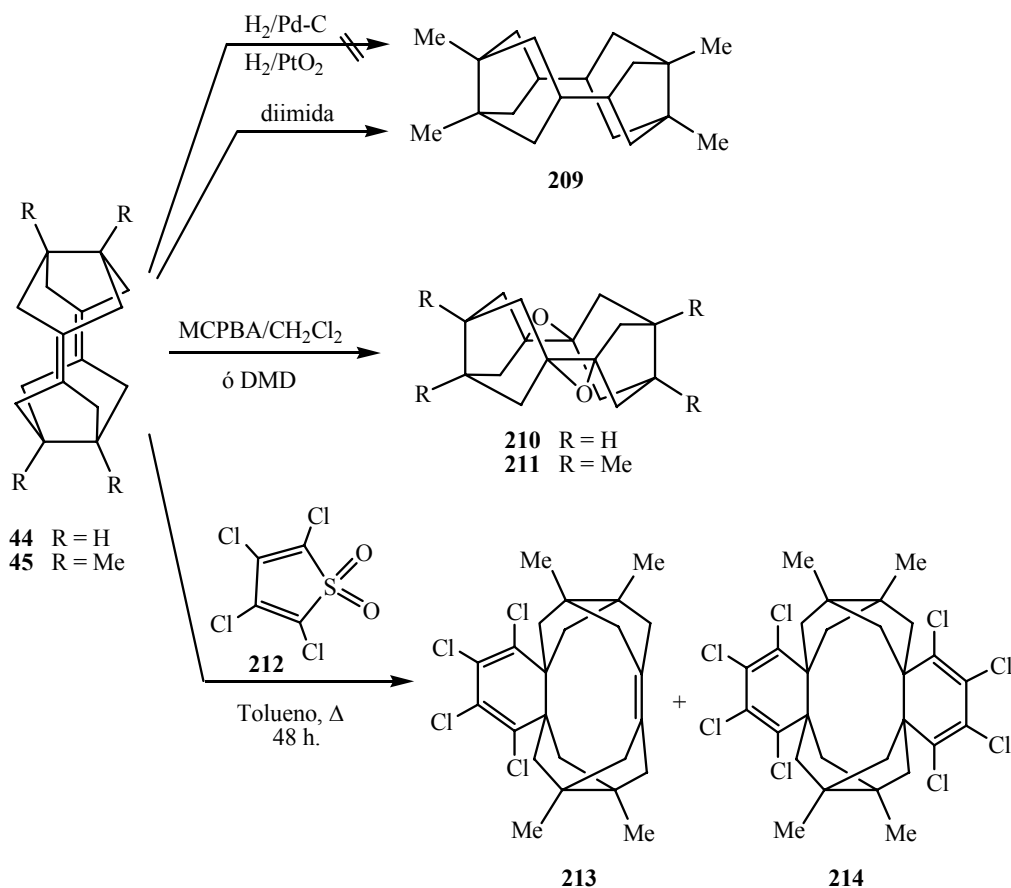
Curiosamente, diversos ensayos encaminados a lograr la hidrogenación catalítica de **45** resultaron infructuosos, incluso utilizando condiciones enérgicas (30-40 atm de presión a 40-50 °C) se recuperaba el producto de partida inalterado. No obstante, la utilización de diimida como reductor permitió la conversión cuantitativa de **45** en **209**. La resistencia de **45** a experimentar hidrogenación catalítica puede justificarse considerando el carácter *hiperestable* de dicho compuesto.⁷⁹

⁷⁸ H.-D. Martin, B. Mayer, K. Weber, F. Wahl, H. Prinzbach, *Liebigs Ann.* **1995**, 2019-2025.

⁷⁹ De acuerdo con la definición de von R. Schleyer, un alqueno es hiperestable cuando su Energía de Tensión de Olefina u OSE (siglas del inglés: Olefin Strain Energy), esto es, la diferencia entre la energía de tensión de un alqueno y la de su correspondiente alcano, es negativa. Para la inmensa mayoría de olefinas, el valor de OSE es positivo (el proceso de hidrogenación libera tensión). En los alquenos hiperestables usualmente se observa una gran resistencia a experimentar hidrogenación catalítica, ya que el proceso incrementa la tensión de la molécula. Véanse, a) W. F. Maier, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1891-1900. b) A. B. McEwen, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3951-3960.

De acuerdo con el comportamiento usual de los alquenos hiperestables, la epoxidación de **44** y **45**, tanto con MCPBA como con DMD no planteó ningún problema, obteniéndose en ambos casos los correspondientes diepóxidos con rendimientos cuantitativos.

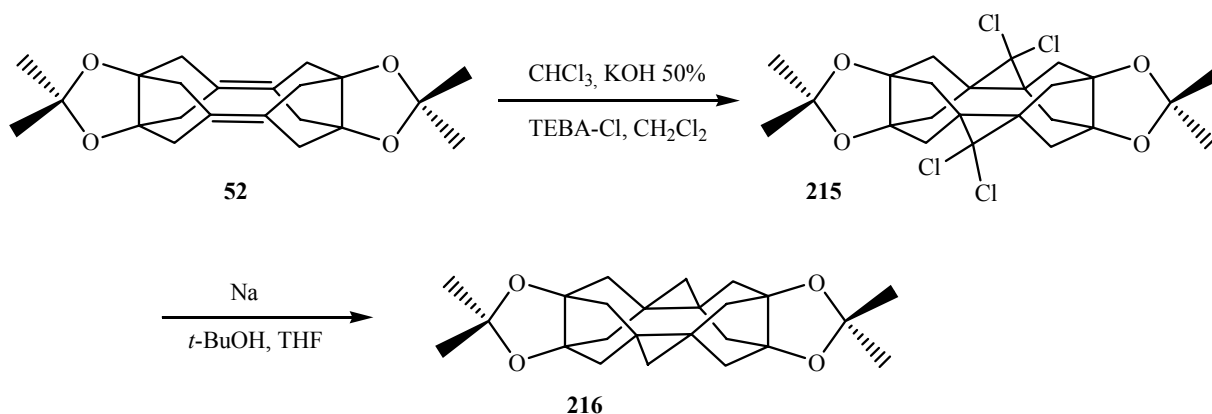
Finalmente, al estudiar la reacción de Diels-Alder de estos dímeros, se observó que mientras **45** no reaccionaba con el dieno **40** a reflujo de tolueno, cuando se hacía reaccionar con tetraclorotiofeno-*S,S*-óxido, **212**, un dieno extremadamente reactivo frente a todo tipo de olefinas y que había sido utilizado previamente por Prinzbach y col. en reacciones de Diels-Alder con alquenos hiperestables,⁸⁰ sí que se obtenían compuestos derivados de los correspondientes aductos como **213** y **214** (Esquema 97).



Esquema 97.

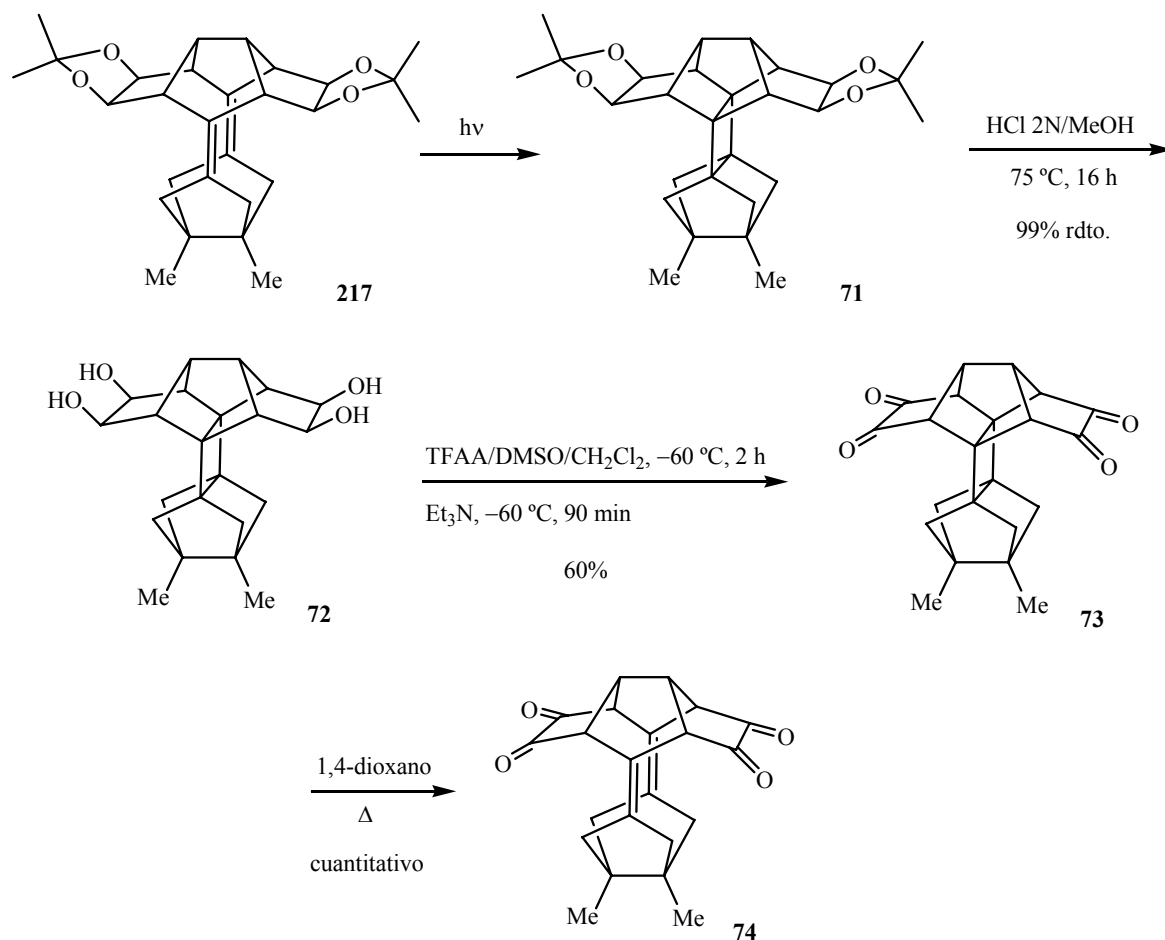
Por otro lado, el dieno **52** se bisciclopropanó por reacción con diclorocarbeno y el intermedio obtenido se deshalogenó a **216** (Esquema 98).

⁸⁰ B. A. R. C. Murty, R. Pinkos, P. R. Spurr, W. D. Fessner, G. Lutz, H. Fritz, D. Hunkler, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 1719-1739.



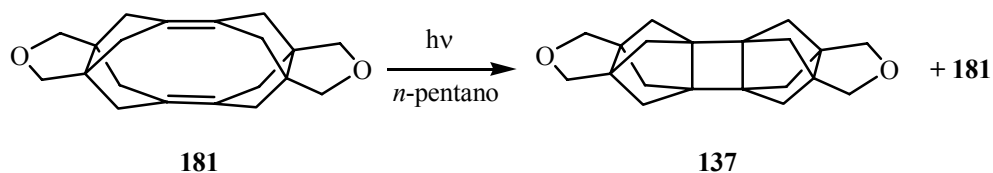
Esquema 98.

Como acabamos de ver, al inicio de esta Tesis Doctoral, nuestro grupo disponía de una cierta experiencia en la manipulación de los dobles enlaces C=C de los dímeros diénicos. Cabe destacar que de los cinco procesos estudiados, éste es, ciclopropanación, epoxidación, reducción, reacción de Diels-Alder y fotociclación, los tres primeros eran irreversibles, el cuarto podría llegar a ser reversible y únicamente el último de ellos era claramente reversible. De hecho, nuestro grupo había utilizado la cicloadición [2+2]/retrocicloadición [2+2] como método de protección del sistema diénico del compuesto **217** frente al medio ácido y frente a la oxidación, como se muestra en el Esquema 99^{28a}



Esquema 99.

3.2. Transformaciones a partir del dieno **181**.



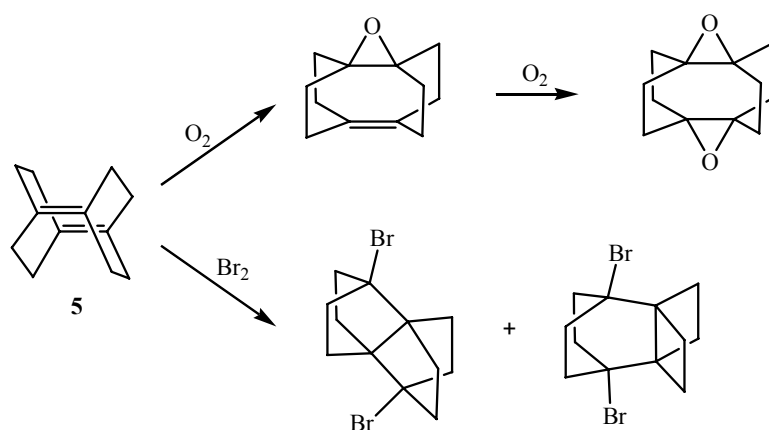
Esquema 100.

Como se ha indicado en el Esquema 95, la oxidación de los grupos oxidimetilen del dieno **181** a ácido carboxílico razonablemente requiere la protección de los dobles enlaces C=C, por ello nos planteamos la conversión de **181** en el derivado ciclobutánico **137**. La irradiación de una suspensión de **181** en *n*-pentano recién destilado y degasificado, utilizando una lámpara

de vapor de mercurio de media presión en un reactor de inmersión de cuarzo durante 4 horas, dio, después de evaporar el disolvente a presión reducida y a temperatura ambiente, una mezcla formada por compuesto ciclobutánico **137** y dieno de partida en proporciones aproximadas 1.2:1 (RMN de ^1H). En otra operación en que la irradiación duró 6 horas, la mezcla obtenida mostró menor proporción de **137** (relación **137/181** = 0.5:1, RMN de ^1H), hecho que puede ser debido a un mayor porcentaje de reversión de **137** a **181** durante el aislamiento de la mezcla. Una disolución de la mezcla **137/181** en deuterocloroformo se transforma íntegramente en el transcurso de unas horas en **181**. Un estudio teórico y por RMN de ^1H relativo a la conversión térmica de **137** en **181** se describe en el capítulo siguiente.

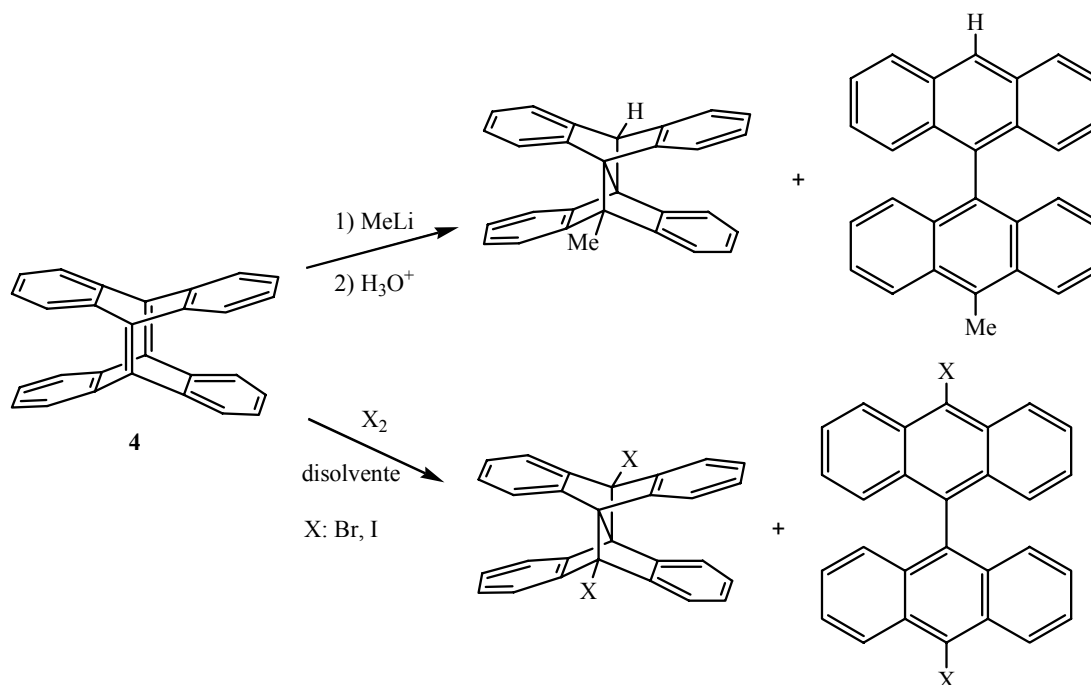
Cabe destacar que, a diferencia de los dímeros diénicos obtenidos previamente por nuestro grupo, **181** es sensible a la presencia de oxígeno, epoxidándose en disolución muy fácilmente. Por este motivo, como ya se ha comentado, su purificación por cromatografía en columna tuvo que realizarse en atmósfera inerte y con disolventes desgasados.

Precedentes de este tipo de reactividad los encontramos en un artículo de Wiberg y col.⁶ en el que el dieno **5**, se epoxida al aire y experimenta adición transanular de bromo como se indica en el Esquema 101:



Esquema 101.

Adiciones electrófilas y nucleófilas transanulares al dieno **4** han sido descritas también por Herges y col.^{81,82}



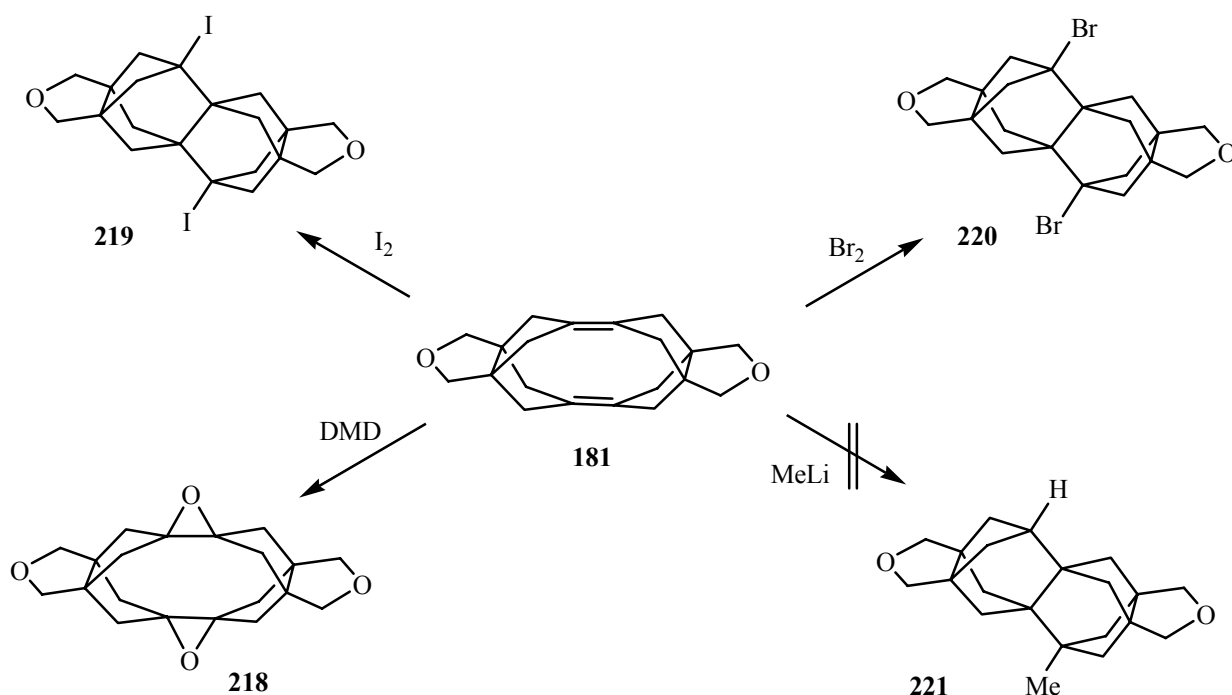
Esquema 102.

Dado que el dímero ciclobutánico **137** no es estable, no pudimos ensayar con este compuesto su conversión en el tetraácido **203** (Esquema 95), pero decidimos profundizar en su reactividad con nucleófilos y electrófilos.

Por un lado, el dieno **181** se diepoxidó por reacción con una disolución de dimetildioxirano en acetona durante 30 min obteniendo **218** con rendimiento cuantitativo (Esquema 103).

⁸¹ R. Herges, H. Neumann, F. Hampel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 993-995.

⁸² R. Herges, H. Neumann, *Liebigs Ann.* **1995**, 1283-1289.



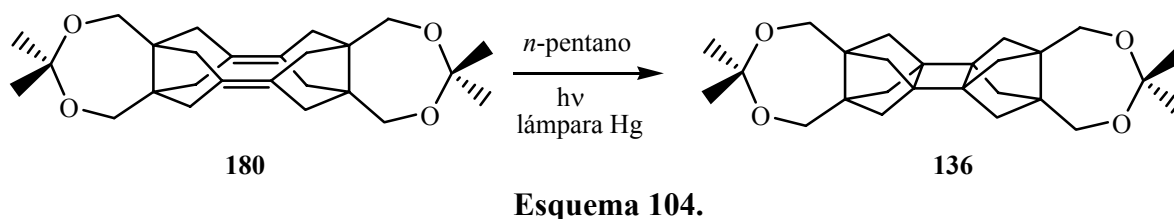
Esquema 103.

Por otro lado, cuando se hizo reaccionar una suspensión de **181** en pentano previamente desgasificado con una disolución de bromo en diclorometano en atmósfera inerte, se obtuvo el correspondiente producto de adición transanular **220**, con un 69% de rendimiento en producto cristalizado. Cuando se utilizó yodo en lugar de bromo, se obtuvo el correspondiente derivado diyodado, **219** con el mismo rendimiento.

En cambio, cuando se hizo reaccionar **181** con MeLi en THF anhidro se recuperó inalterado el producto de partida.

Esta reactividad transanular de **181** con electrófilos que no había sido adecuadamente estudiada por el grupo con otros sustratos relacionados, sugiere la conveniencia de profundizar en dicho estudio.

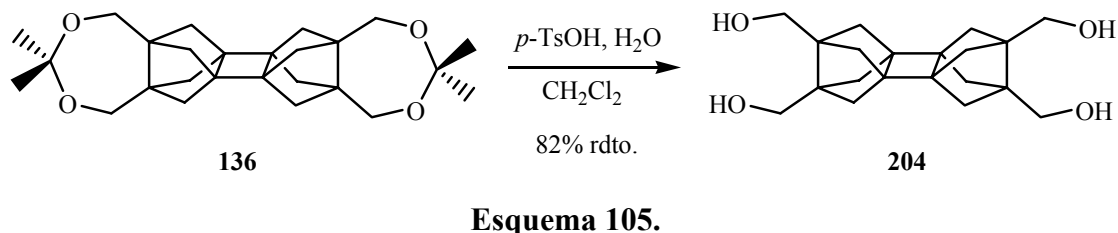
3.3. Transformaciones a partir del dieno 180.



A diferencia de **181**, por irradiación de una suspensión de **180** en *n*-pentano destilado y previamente desgasificado con una lámpara de vapor de mercurio durante 8 horas, se obtuvo cuantitativamente el dímero ciclobutánico **136**. Este compuesto resultó suficientemente estable a temperatura ambiente y pudo ser caracterizado completamente.

La conversión térmica de **136** en **180**, pudo estudiarse por RMN de ^1H y DSC, efectuando además un estudio teórico de dicho proceso, todo el cual se describe en el capítulo siguiente.

La hidrólisis de **136** a **204**, se pudo efectuar sin problemas por sonicación de una disolución de **136** en diclorometano en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico y trazas de agua a temperatura ambiente durante 15 minutos.



El tetrol **204** resultó también suficientemente estable, lo que permitió caracterizarlo completamente.

El estudio de la retrocicloadición [2+2] de **204** al dieno tetrol **205** por RMN de ^1H y DSC, así como un estudio teórico se describen en el capítulo siguiente.

Finalmente, nos planteamos la oxidación del tetrol **204** al tetraácido **206**. La oxidación de alcoholes a ácidos carboxílicos es una transformación ampliamente utilizada en síntesis orgánica. En los últimos años se han desarrollado numerosos métodos de oxidación

caracterizados por una mayor selectividad y la utilización de condiciones cada vez más suaves. Así, junto a los métodos tradicionales de oxidación de alcoholes a ácidos que implican la utilización de derivados de Mn (KMnO₄, MnO₂) o Cr (H₂CrO₄/acetona, Cr₂O₇²⁻, CrO₃/H⁺, CrO₃/piridina, etc.),⁸³ actualmente encontramos reactivos más suaves y selectivos como DMD,⁸⁴ IBDA⁸⁵ o RuO₂ (o RuCl₃)/cooxidante,⁸⁶ o procesos que oxidan el alcohol a aldehído (oxidación de Dess-Martin, oxidación de Ley, oxidación de Swern)⁸⁷ para luego continuar hasta ácido carboxílico con, por ejemplo, clorito sódico (oxidación de Pinnick).^{87, 88}

Sin embargo, la oxidación de sistemas de 1,4-dioles a los correspondientes diácidos vecinales, como es nuestro caso, parece no ser tan sencilla. De hecho, en la bibliografía consultada parece que las oxidaciones realizadas en medio orgánico conducen a lactonas,⁸⁹ mientras que las oxidaciones que se realizan en medio acuoso conducen mayoritariamente a diácidos.⁹⁰ Esto podría resultar un problema ya que el producto que queremos obtener es un tetrácido, posiblemente difícil de recuperar de un medio acuoso.

Teniendo en cuenta que trabajaríamos con el derivado ciclobutánico **204**, que es lábil térmicamente, el método de oxidación elegido debía permitir trabajar a temperaturas bajas o, como mucho, a temperatura ambiente con tiempos de reacción cortos.

En concreto, se estudió la oxidación de **204** a **206** con el reactivo de Jones (CrO₃/H₂SO₄),⁸³ RuCl₃/ácido tricloroisocianúrico,⁹¹ RuCl₃/NaOCl,⁹² dimetildioxirano⁸⁴ y KMnO₄ en medio acuoso.⁹⁰ Todas estas reacciones proporcionaron mezclas muy complejas en las que no pudo identificarse el producto deseado.

⁸³ T. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS: 1990, Washington.

⁸⁴ R. Mello, L. Cassidei, M. Fioretino, C. Fusco, W. Hümmer, V. Jäger, R. Curci, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2205-2208.

⁸⁵ N. N. Karade, G. B. Tiwari, D. B. Huple, *Synlett* **2005**, 2039-2042.

⁸⁶ G. Green, W. P. Griffith, D. M. Hollinshead, S. V. Ley, M. Schröder, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. I* **1984**, 681-686.

⁸⁷ L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier: 2005.

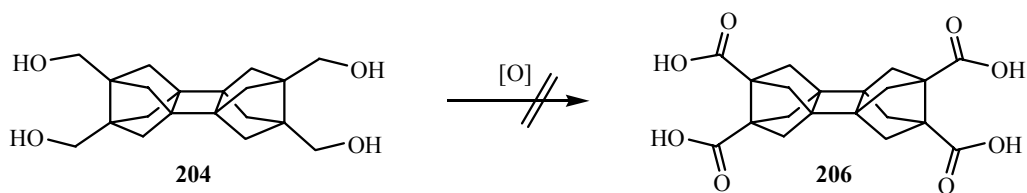
⁸⁸ D. Lenoir, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3206-3210.

⁸⁹ a) C. W. Jefford, Y. Wang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 634-635. b) M. J. Schultz, C. C. Park, M. S. Sigman, *Chem. Commun.* **2002**, 3034-3035. c) J. D. White, K. Takabe, M. P. Prisbylla, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5233-5244.

⁹⁰ J. H. Billman, E. E. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 538-539.

⁹¹ H. Yamaoka, N. Moriya, M. Ikunaka, *Org. Process Res. & Develop.* **2004**, *8*, 931-938.

⁹² La oxidación con NaOCl como cooxidante se realizó siguiendo la metodología del grupo (véase ref. 26) disminuyendo la cantidad de NaOCl utilizada a la estequiométrica más un ligero exceso.



Esquema 106.

No resulta evidente la oxidación de **204** a **206**, ya que parece probable que tanto el producto de partida como el final o alguno de los intermedios experimenten retrocicloadición [2+2] al correspondiente sistema diénico en las condiciones de la oxidación, lo que en muchos casos, podría provocar la oxidación de los dobles enlaces C=C impidiendo la obtención de **206** o del dieno correspondiente **186**.

Habiendo consumido todo el tetrol **204**, siendo la preparación de más muestra muy laboriosa y ante los nada prometedores resultados obtenidos en la oxidación de **204**, decidimos dar por finalizado el trabajo sintético de esta Tesis Doctoral.

4. ESTUDIOS TEÓRICOS Y EXPERIMENTALES DE LAS RETROCICLOADICIONES [2+2] DE LOS DERIVADOS CICLOBUTÁNICOS 136, 137 Y 204.

4.1. Estudio por RMN de ^1H de la conversión de 137 a 181.

Como se ha comentado antes, la irradiación del dieno **181** condujo a una mezcla del derivado ciclobutánico **137** y dieno **181**, no pudiendo disponer de **137** puro dada la fácil conversión térmica de éste en **181**. Sin embargo, sí que pudimos realizar un estudio cinético a varias temperaturas de la conversión de **137** a **181** por RMN de ^1H en CDCl_3 .

La proporción de estos compuestos a distintos tiempos se estableció en base a la integral de las señales de los protones CH_2O (s) que para **137** aparecen a δ 3.60 ppm y para **181** a δ 3.65 ppm. La mezcla inicial de partida mostraba una relación inicial de **137/181** igual a 0.38:1.

Para obtener la energía de activación (E_a) y la constante de velocidad del proceso, se realizaron dos cinéticas a 45 °C y 50 °C para asegurar la transformación de la muestra en un tiempo razonable.

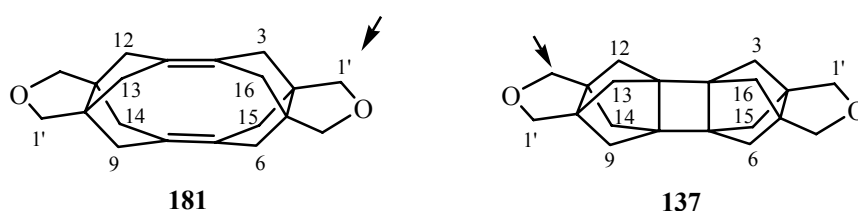


Figura 14.

Teniendo en cuenta que para la reacción $A \rightarrow B$, la velocidad se puede definir como la variación de la concentración de A a lo largo del tiempo y, asumiendo una cinética de primer orden para el proceso, podemos escribir la Ecuación 1, que puede presentarse en la forma indicada en la Ecuación 2 cuya integración da la Ecuación 3 que puede escribirse como la Ecuación 4, donde $[A_0]$ es la concentración inicial de A y $[A]$ es la concentración de A en un momento determinado.

$$A \longrightarrow B \quad v = \frac{d[B]}{dt} = -\frac{d[A]}{dt} = k \cdot [A] \quad \text{Ecuación 1.}$$

$$\frac{d[A]}{[A]} = -k \cdot dt \quad \text{Ecuación 2.}$$

$$\ln[A] - \ln[A_0] = -k \cdot t \quad \text{Ecuación 3.}$$

$$\ln \frac{[A]}{[A_0]} = -k \cdot t \quad \text{Ecuación 4.}$$

En el experimento de RMN de ^1H obtenemos la proporción relativa de A y B a través de la integración de determinadas señales características de cada compuesto. En un momento determinado, dispondremos de los valores de las integrales de una señal de A correspondiente a un cierto número de protones y de la señal correspondiente de B. La integral de la señal de A en el momento inicial, antes de su conversión parcial en B, es igual a la suma de las integrales de A y B para dichos protones. La ecuación 5 nos relaciona la ecuación 4 con las integrales obtenidas en el espectro de RMN de ^1H :

$$\ln \frac{[A]}{[A_0]} = \ln \frac{[\text{int. A}]}{[\text{int. A}] + [\text{int. B}]} = -k \cdot t \quad \text{Ecuación 5.}$$

Para la conversión de **137** en **181**, en el experimento realizado a 50 °C, se registraron espectros cada 3.5 minutos y, aplicando la ecuación 5, se obtuvo una recta de regresión ($r^2 = 0.995$, $n = 15$ puntos) cuya pendiente es la constante de velocidad $k_{50\text{ °C}} = 0.0122 \text{ min}^{-1}$.

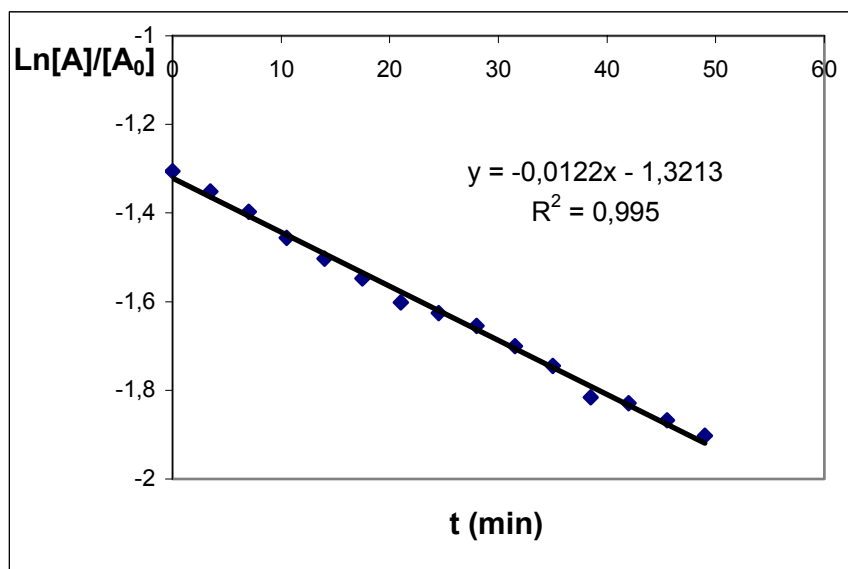


Figura 15. Recta de regresión de $\ln[A]/[A_0] = \ln[\text{int}137]/([\text{int}137] + [\text{int}181])$ respecto al tiempo a 50 °C.

Por otro lado, el experimento realizado a 45 °C proporcionó una recta de regresión ($r^2 = 0.998$, $n = 15$ puntos) con una constante de velocidad $k_{45\text{ °C}} = 0.0097 \text{ min}^{-1}$. Los experimentos se adquirieron cada 5.5 minutos.

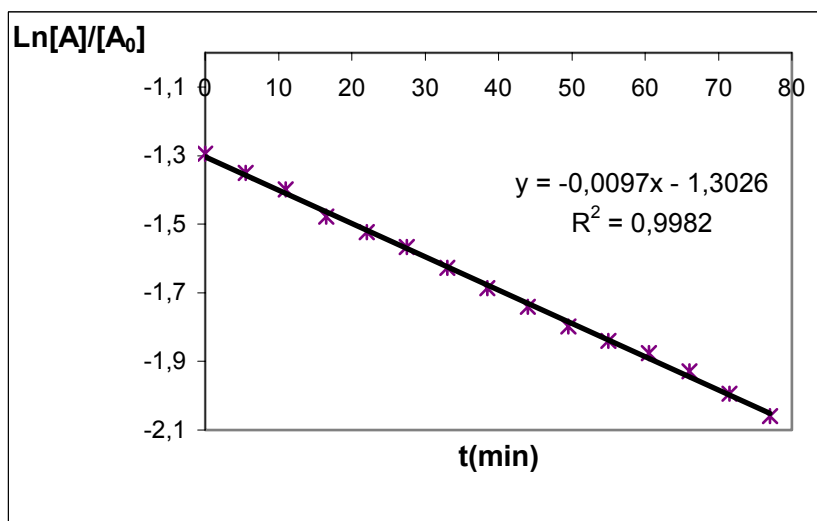


Figura 16. Recta de regresión de $\ln[A]/[A_0] = \ln[\text{int}137]/([\text{int}137] + [\text{int}181])$ respecto al tiempo a 45 °C.

Disponiendo de los valores de las constantes de velocidad a las temperaturas de estudio y, mediante la ecuación de Arrhenius, se puede obtener el valor de la energía de activación del proceso (Ecuación 8):

$$k = A \cdot e^{-E_a/R \cdot T} \quad \text{Ecuación 6.}$$

$$\ln k - \ln A = -\frac{E_a}{R \cdot T} \quad \text{Ecuación 7.}$$

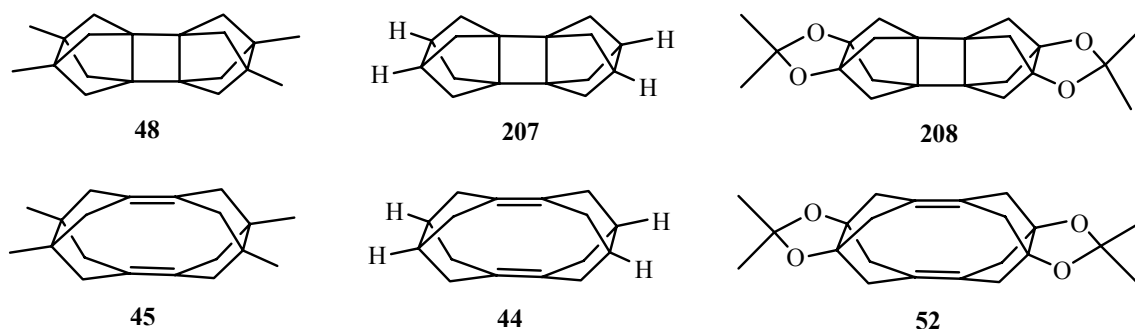
$$\ln k_{50^\circ\text{C}} - \ln k_{45^\circ\text{C}} = \frac{E_a}{R} \left(\frac{1}{T_{45^\circ\text{C}}} - \frac{1}{T_{50^\circ\text{C}}} \right) \quad \text{Ecuación 8.}$$

Así, sustituyendo los valores obtenidos en la ecuación 8, se obtuvo una energía de activación $E_a = 9.34$ kcal/mol para el proceso de conversión de **137** en **181**. El valor encontrado para el logaritmo neperiano del factor preexponencial de Arrhenius ($\ln A$) fue 10.26. Obviamente, dado el limitado número de experimentos a diferente temperatura y la pequeña diferencia de temperaturas en los dos experimentos realizados, el valor obtenido para $\ln A$ es solo aproximado.

4.2. Estudio teórico de la retrocicloaddición [2+2] de 137 a 181.

En paralelo al trabajo sintético, en la presente Tesis Doctoral se han realizado cálculos teóricos de los procesos de retrocicloaddición [2+2] de los dímeros ciclobutánicos para predecir *a priori* la estabilidad aproximada de los mismos.

En trabajos anteriores, nuestro grupo había estudiado varios procesos de retrocicloaddición [2 + 2] utilizando diferentes métodos de cálculo (semiempíricos, mecánica molecular, *ab initio* y DFT). Sin embargo, en la presente Tesis se han realizado únicamente cálculos de DFT con B3LYP/6-31G(d).



Método	ΔH_r 48→45	ΔH_r 207→44	ΔH_r 208→52
MNDO	-66.5	-86.6	---
AM1	-101.3	-107.3	---
PM3	-79.1	-85.6	---
MM2	-43.2	-46.1	---
MM3	-81.4	-87.6	---
HF/3-21G//HF/3-21G	-47.7	-51.1	---
HF/6-31G*//HF/3-21G	-53.6	-61.1	---
MP2/3-21G//HF/3-21G	-41.6	-42.4	---
MP2/6-31G*//HF/3-21G	-41.7	-45.4	---
B3LYP/6-31G* ^a	-52.3	-59.0	-62.0
Valor experimental	-45.6 ± 1.1^b -44.4 ± 0.5^c	---	---

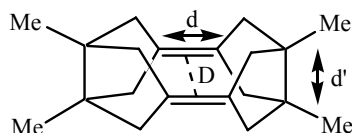
^a Cálculos realizados en la presente Tesis.

^b Valor obtenido a partir de experimentos dinámicos de DSC.

^c Valor obtenido a partir de experimentos isotérmicos de DSC.

Tabla 8. Valores de la energía de reacción de varias retrocicloadiciones [2+2] por diferentes métodos de cálculo.

En el caso de la conversión de **48** en **45**, en la Tesis de S. Vázquez se observó que los métodos de cálculo que más se aproximaban a los valores experimentales eran los cálculos de MM2 y los *ab initio*. Como vemos en la Tabla 8, los valores obtenidos por DFT utilizando B3LYP/6-31G(d) se alejaban más de los obtenidos experimentalmente. Sin embargo, como muestra la Tabla 9, la geometría del dieno **45** optimizada utilizando B3LYP/6-31G(d) se acercaba extraordinariamente a los valores experimentales obtenidos por difracción de rayos-X.



45	D (Å)	d (Å)	d' (Å)	Φ
MM2	2.845	1.3428	1.5707	9.8°
MM3	2.891	1.340	1.5920	11.2°
HF/3-21G	2.923	1.314	1.603	11.6°
R-X	2.989	1.336	1.622	13°
B3LYP/6-31G(d)	2.999	1.339	1.610	13.6°

Tabla 9. Valores de parámetros de **45** por diferentes métodos de cálculo.

Considerando estas experiencias previas y para evitar trabajar con muchos métodos de cálculo diferentes decidimos utilizar únicamente B3LYP/6-31G(d) por los siguientes motivos:

1. Es un buen método para la optimización de la estructura de la molécula. Los valores que predice se ajustan a los observados experimentalmente en aquellos casos en los que se dispone de los datos de difracción de R-X.
2. Es un nivel de cálculo ampliamente utilizado hoy en día en la bibliografía científica, ya que es un método que permite trabajar con ordenadores comunes sin tener que recurrir en la mayoría de casos a supercomputadores.
3. El hecho de que los valores de los cálculos MM2 y *ab initio* se aproximan a aquellos observados experimentalmente, en parte es fruto de la casualidad, ya que se están comparando procesos diferentes: el cálculo modeliza un proceso en fase gas, mientras que el proceso observado experimentalmente por DSC es un proceso en fase sólida.
4. Si bien las variaciones de energía calculadas por B3LYP/6-31G(d) no se ajustan en valor absoluto a los valores experimentales, a nosotros nos interesaban las diferencias *relativas* entre procesos más que los valores absolutos.

Cuando realizamos los cálculos correspondientes a los compuestos **137** y **181**, tuvimos en cuenta los dos posibles conformeros de éstos, ya que los anillos de tetrahydrofurano presentes en ambas moléculas se disponen en conformación *sobre*, dando lugar a dos posibles conformeros: *sin* y *anti* (Figura 17).

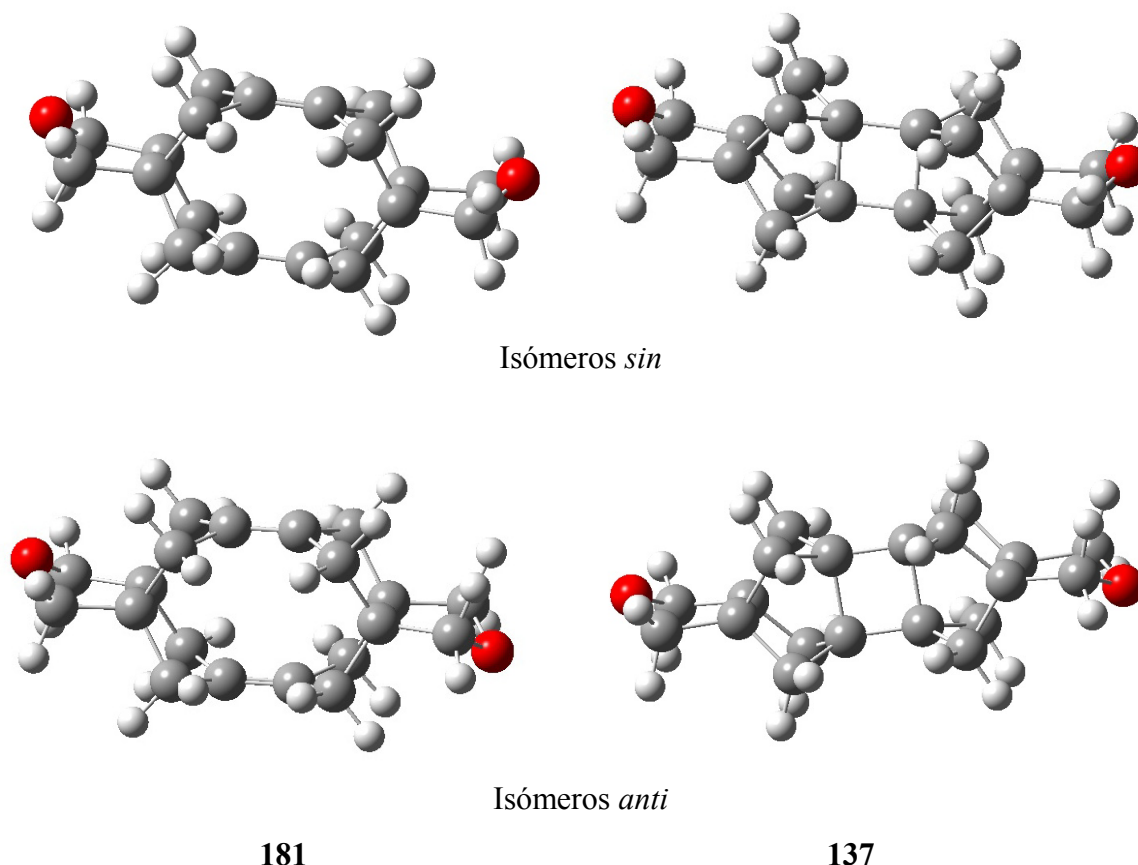
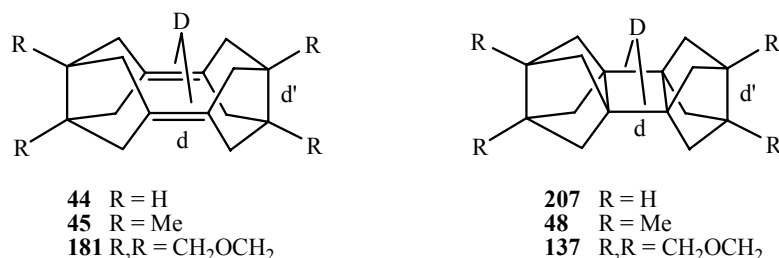


Figura 17. Estructuras optimizadas por B3LYP/6-31G(d) de los diferentes conformeros de **181** y **137**.

La Tabla 10 recoge algunos parámetros geométricos significativos obtenidos de las estructuras optimizadas de **181** y **137** utilizando B3LYP/6-31G(d) y se comparan con los datos previamente calculados para **44**, **45**, **48** y **207**. Aunque todos los valores son muy similares, se observa una mayor similitud de la pareja **181/137** con **44/207** que con **45/48**. En particular, la longitud del enlace ciclobutánico que se rompe en el proceso de retrocicloadición [2+2] es mayor en el compuesto **207** (1.623 Å) que en su derivado tetrametilado **48** (1.618 Å), lo que puede ser indicativo de la menor estabilidad de **207**.

respecto de **48**. En el caso de los conformeros **137** y **181** *sin* y *anti*, la longitud de dicho enlace (1.626 Å) es todavía mayor en consonancia con la relativa facilidad de conversión de **137** en **181**.

Cabe destacar que en el caso del dieno **181**, como consecuencia de la mayor libertad conformacional, estrictamente no podemos utilizar el ángulo de piramidalización (Φ), ya que por definición es únicamente aplicable a aquellos alquenos piramidalizados que tienen simetría C_{2v} . Por este motivo, para este compuesto, así como para **180** no se dan valores de ángulos de piramidalización, centrándonos únicamente en la variación de energía asociada al proceso de apertura del anillo ciclobutánico, para comparar estos procesos con los anteriores.



	Compuesto	D (Å)	d (Å)	d' (Å)
Dienos	181 anti	3.041	1.340	1.596
	181 sin	3.043	1.340	1.596
	45	2.999	1.339	1.610
	44	3.056	1.340	1.584
Ciclobutanos	137 anti	1.626	1.547	1.640
	137 sin	1.626	1.548	1.640
	48	1.618	1.547	1.663
	207	1.623	1.546	1.630

Tabla 10. Parámetros optimizados por B3LYP/6-31G* para **137** y **181** y compuestos modelo **48/207** y **45/44**.

Por lo que respecta a la entalpía del proceso **181** → **137**, los cálculos predicen un valor de –61.4 kcal/mol para el conformero *sin* y –61.7 kcal/mol para el conformero *anti* (Tabla 11).

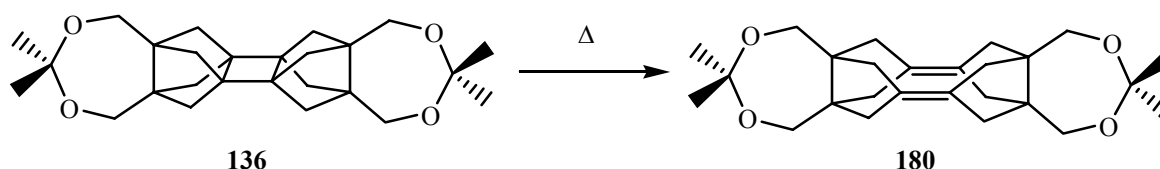
	ΔH_{sin} (A.U.)	ΔH_{anti} (A.U.)
137	-926.4359	-926.4358
181	-926.5338	-926.5342
ΔH_r (kcal/mol)	-61.4	-61.7

Tabla 11. Calores de reacción para la conversión de **137** en **181** (conformeros *sin* y *anti*).

Estos valores se aproximan más a los calculados para la transformación de **207** en **44** (-59.0 kcal/mol) que para la transformación de **48** en **45** (-52.3 kcal/mol). Considerando que en todos los ejemplos estudiados previamente por el grupo se había observado que el proceso más exotérmico era el más rápido, lo que puede justificarse considerando un estado de transición *product-like*, no es sorprendente que **137** no sea muy estable y se comporte de forma similar a **207**, resultando incluso más inestable que éste.

4.3. Estudio experimental de la conversión de **136** a **180**.

4.3.1. Estudio por RMN de ^1H .



Esquema 107.

Al igual que con **137**, se realizaron estudios cinéticos del proceso de apertura de **136** por RMN de ^1H a varias temperaturas. Como en este caso el proceso de retrocicloadición era más lento tuvimos que trabajar a temperaturas más elevadas para facilitar la adquisición de los datos y la conversión mínima de un 50% en un tiempo razonable, por lo que utilizamos piridina deuterada como disolvente en lugar de CDCl_3 , que se había utilizado en el estudio de **137**.

Las temperaturas de trabajo seleccionadas fueron: 60, 70 y 90 °C. Si bien con el estudio a dos temperaturas diferentes se puede realizar el cálculo de la E_a , resulta conveniente obtener más datos para minimizar errores. Como en el caso de **137**, para la cuantificación de los compuestos, se escogieron las señales correspondientes a los protones metilénicos α -oxígeno (δ 3.83 ppm para **136** y δ 3.65 ppm para **180**).

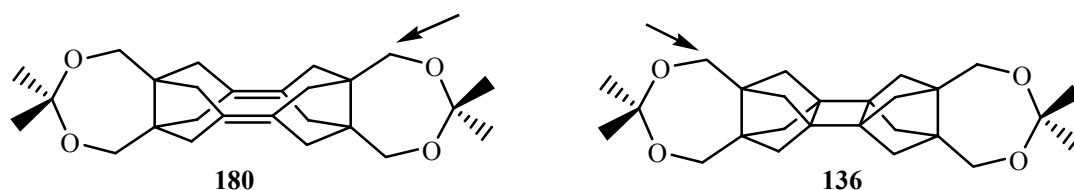


Figura 18.

Para el experimento realizado a 60 °C, registrando un espectro cada 5 min, obtuvimos una recta de regresión ($r^2 = 0.9992$, $n = 12$ puntos) con una constante de velocidad $k_{60\text{ °C}} = 0.0099\text{ min}^{-1}$ (Figura 19).

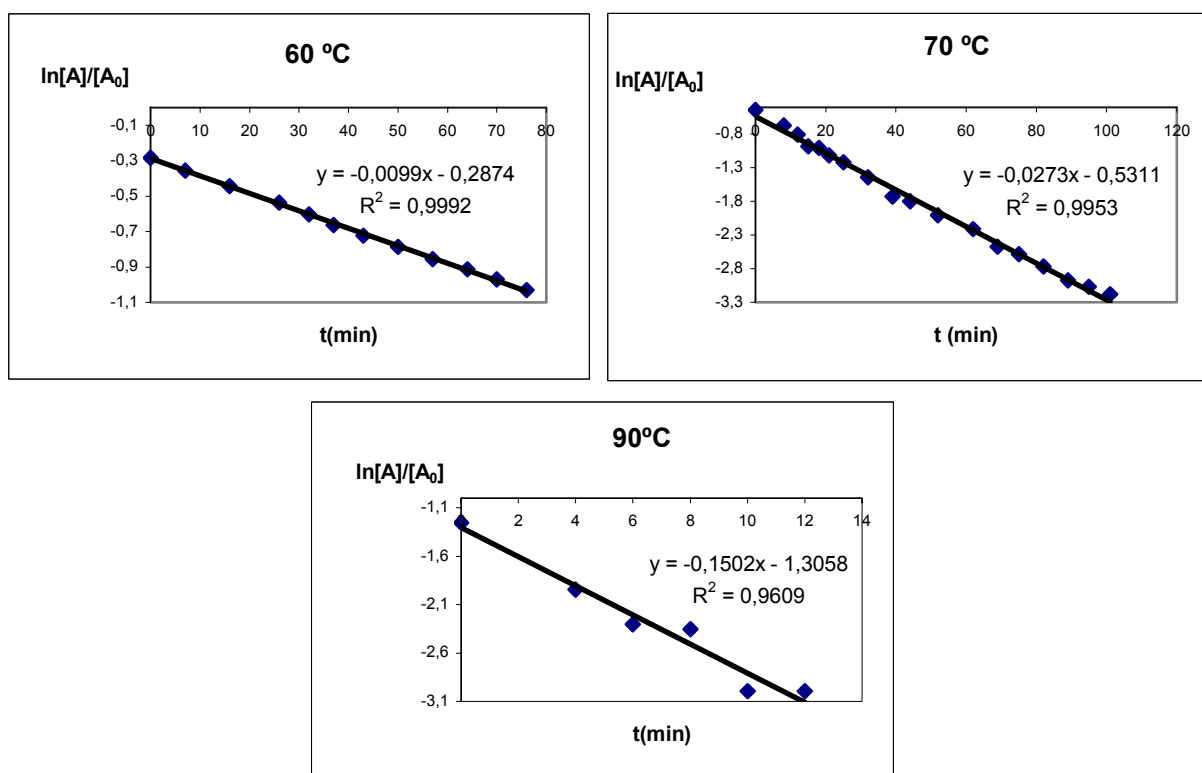


Figura 19. Rectas de regresión del $\ln[A]/[A_0] = \ln[\text{int}136]/([\text{int}136] + [\text{int}180])$ frente al tiempo a diferentes temperaturas.

El experimento a 70 °C, realizando un espectro cada 3 min, proporcionó una recta de regresión ($r^2 = 0.995$, $n = 18$ puntos) con una constante de velocidad $k_{70\text{ °C}} = 0.0273\text{ min}^{-1}$. Finalmente, el experimento realizado a 90 °C, registrando un espectro cada 2 min, proporcionó una recta de regresión ($r^2 = 0.9609$, $n = 6$ puntos) con una constante de velocidad $k_{90\text{ °C}} = 0.1502\text{ min}^{-1}$.

Disponiendo de los valores de las constantes de velocidad a las temperaturas de estudio y, mediante la ecuación de Arrhenius, como en el caso anterior, se obtuvo un valor de $E_a = 21.9 \pm 0.4\text{ kcal/mol}$ para el proceso **136** \rightarrow **180**, claramente superior a la encontrada para la conversión de **137** en **181**. El valor encontrado para el logaritmo neperiano del factor preexponencial de Arrhenius ($\ln A$) fue 28.5.

4.3.2. Estudio por DSC.

En paralelo al estudio anterior, el grupo del Prof. Miguel A. Pericàs y del Dr. Lluís Solà, del Institut Català d'Investigació Química (ICIQ, Tarragona) realizó un estudio para determinar la entalpía de reacción y la energía de activación del proceso de conversión de **136** en **180** en estado sólido, utilizando la técnica de calorimetría térmica diferencial (DSC)⁹³ trabajando en condiciones dinámicas.⁹⁴

La Tabla 12 recoge los datos obtenidos a partir de los experimentos dinámicos realizados sobre **136** aplicando una rampa de temperatura entre 30 °C y 150 °C a diferentes velocidades de calentamiento (2, 5, 10 y 15 °C/min).

⁹³ a) H. K. Cammenga, M. Eppe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1171-1187. b) H. Dreeskamp, S. M. Sarge, W. Tochtermann, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3137-3140.

⁹⁴ A. A. Duswalt, *Thermochimica Acta* **1974**, *8*, 57-68.

velocidad de calentamiento (°C/min)	Peso (mg)	Onset (°C)	Entalpía de reacción ΔH_r (J/g)	Entalpía de reacción ΔH_r (kcal/mol)
2	0.5300	78	-395	-39.0
5	0.5700	85	-401	-39.6
10	0.5200	91	-400	-39.5
15	0.5500	95	-389	-38.4

Tabla 12. Entalpías de conversión de **136** en **180** obtenidas mediante experimentos dinámicos a diferentes velocidades de calentamiento.

En el tratamiento térmico de **136** de 30 a 150 °C se observó en todos los casos un único fenómeno exotérmico para las diferentes temperaturas de calentamiento. Tal y como se muestra en la Figura 20, el perfil del proceso es un pico limpio que aparentemente corresponde a un único fenómeno térmico con una anchura aproximada de 60 °C, que se inicia lentamente hasta conseguir el máximo y vuelve rápidamente al valor de línea base.

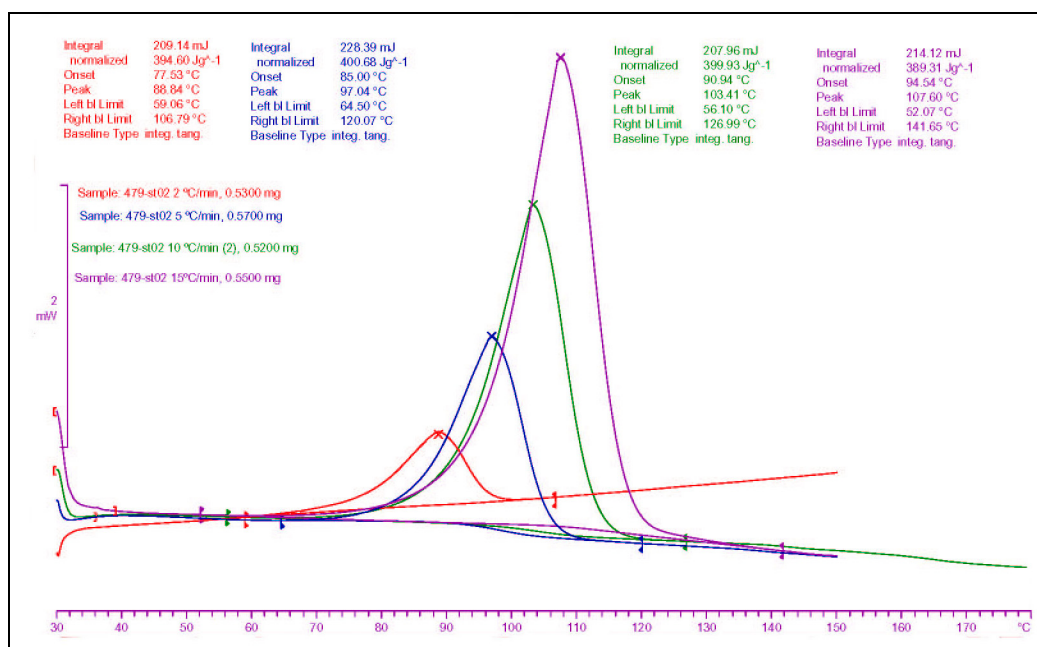


Figura 20. Curvas de DSC dinámico a diferentes velocidades de calentamiento para la conversión de **136** en **180**.

El análisis por RMN de ^1H del sólido obtenido después de calentar hasta 150 °C y volver a enfriar indica que el único producto presente es el dieno **180**. Por tanto, la reacción es completa y da exclusivamente el dímero diénico deseado.

La Tabla 13 recoge los datos obtenidos a partir de los experimentos dinámicos realizados sobre **136** aplicando una rampa de temperatura entre 30 °C y 150 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Los 2 últimos experimentos de la tabla, se realizaron utilizando una muestra preparada aproximadamente un año después.

velocidad de calentamiento (°C/min)	Peso (mg)	Onset (°C)	Entalpía de reacción ΔH_r (J/g)	Entalpía de reacción ΔH_r (kcal/mol)
10	0.4900	91	-429	-42.3
10	0.5200	91	-397	-39.2
10	0.5000	91	-427	-42.1
10	0.5400	91	-401	-39.6
10	0.4970	92	-375	-37.0
10	0.5020	92	-380	-37.5

Tabla 13. Entalpías de conversión de **136** en **180**: experimentos dinámicos a una velocidad de calentamiento de 10°C/min.

En la Figura 21 se observan los perfiles obtenidos por DSC para los experimentos arriba detallados. El máximo observado coincide en todos los casos. De los datos recogidos en las tablas, se obtiene un valor de entalpía de reacción, $\Delta H_r = -39.4 \pm 1.7$ kcal/mol.

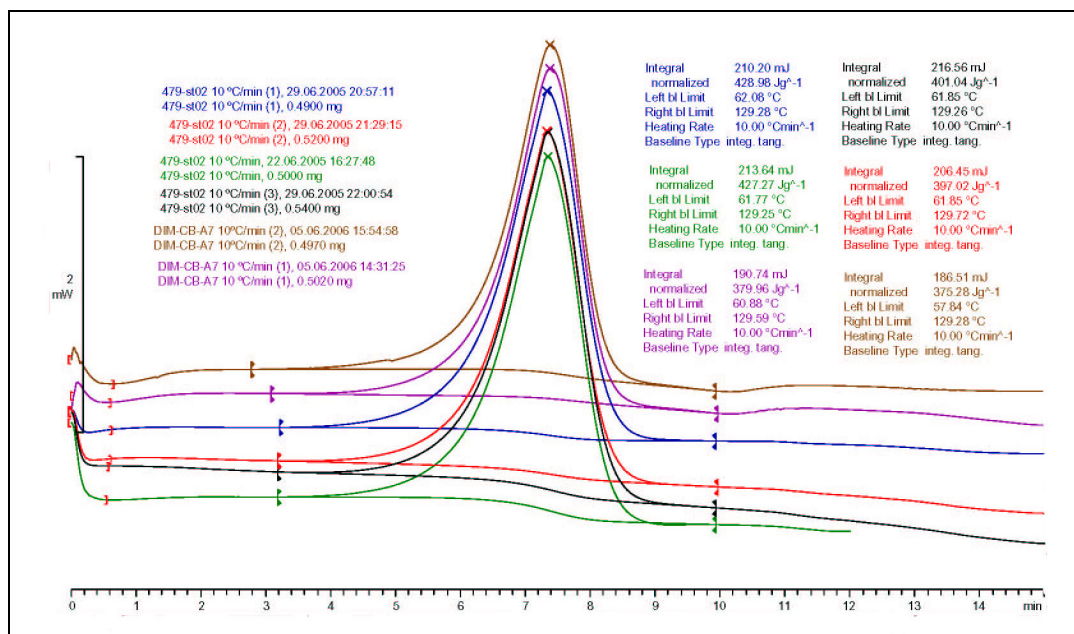


Figura 21. Curvas de DSC dinámico a 10 °C/min para la conversión de 136 en 180.

La energía de activación del proceso se determinó utilizando dos métodos. Aplicando a los datos obtenidos en los experimentos dinámicos el método de isoconversión de Vyazovkin,⁹⁵ en el que no se asume ningún modelo cinético, se obtuvo un valor para la energía de activación $E_a = 28.7 - 31.1$ kcal/mol. Por otro lado, cuando se utilizó el método de Ozawa,⁹⁶ en el que se supone un proceso de orden uno, se obtuvo un valor de $E_a = 28$ kcal/mol y un valor de 33 para el logaritmo neperiano del factor preexponencial de Arrhenius ($\ln A$).

⁹⁵ a) S. V. Vyazovkin, W. Linert, *Anal. Chim. Acta* **1994**, 295, 101-107. b) S. V. Vyazovkin, A. I. Lesnikovich, *Thermochimica Acta* **1992**, 203, 177-185.

⁹⁶ T. Ozawa, *J. Thermal Anal.* **1970**, 2, 301-324.

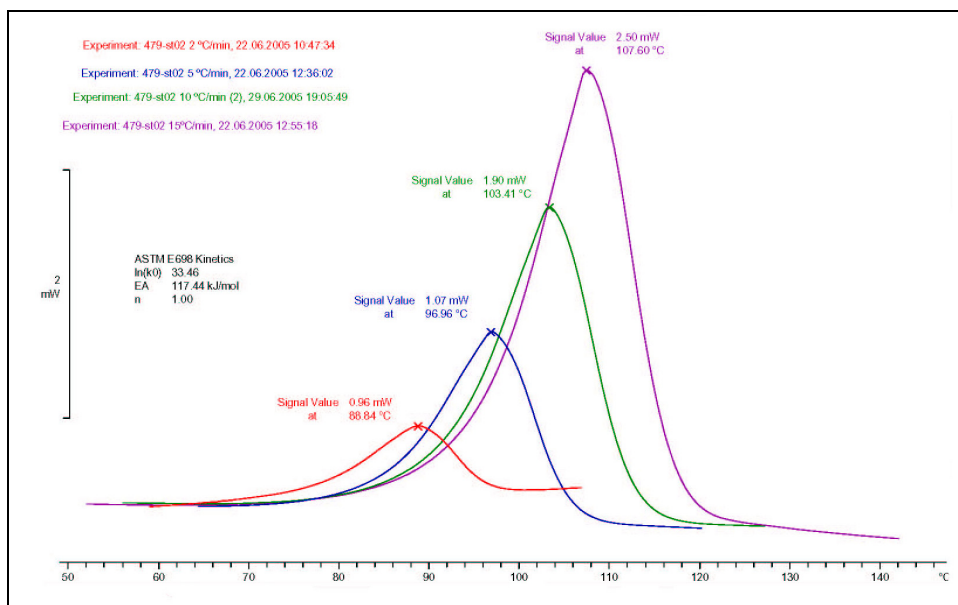
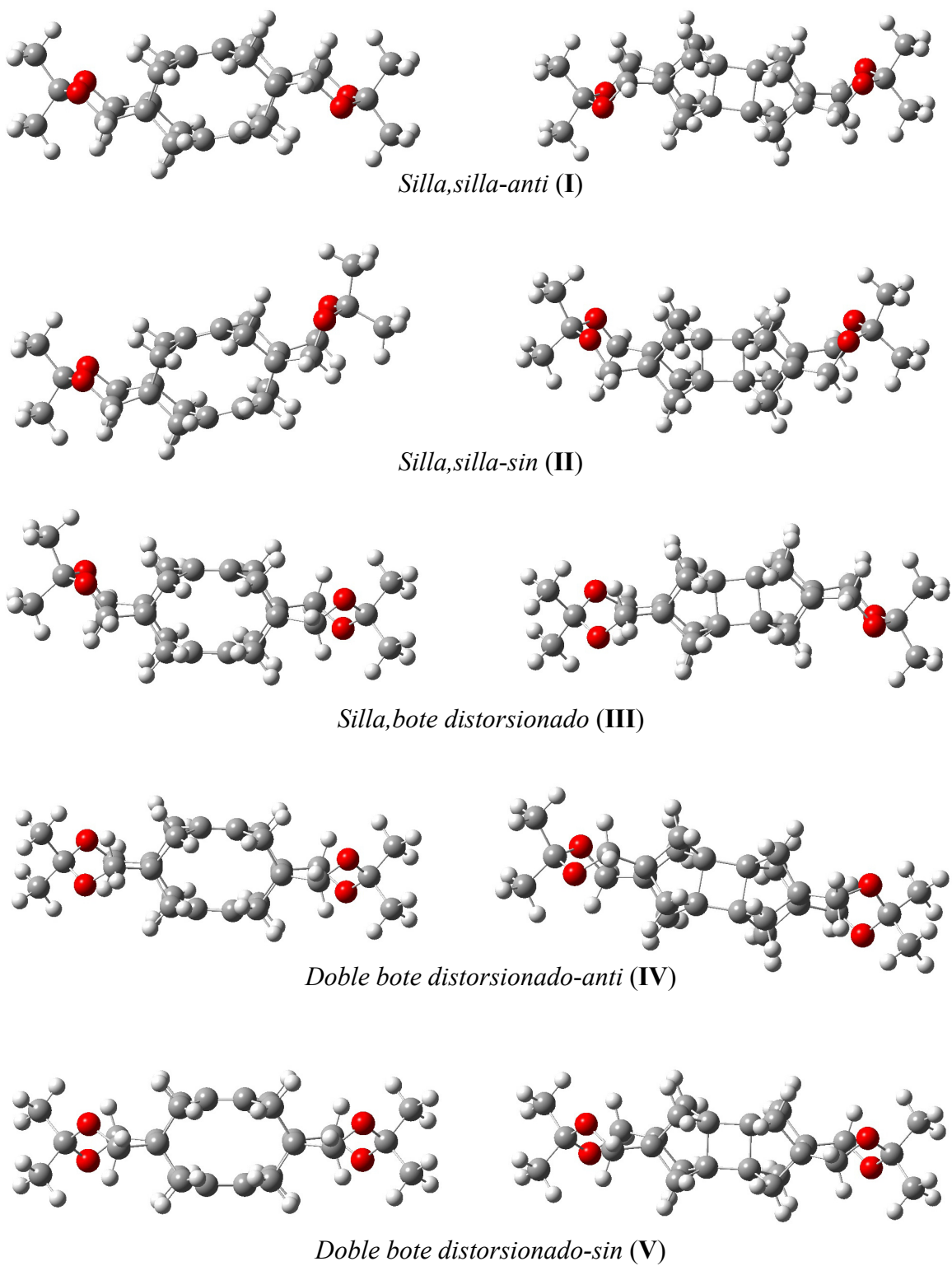


Figura 22. Gráfico de cálculo de la E_a del proceso **136** → **180** por el método de Ozawa.

4.4. Estudio teórico de la conversión de 136 a 180.

Como se ha indicado con anterioridad, este estudio teórico se ha realizado utilizando cálculos DFT con B3LYP/6-31G(d). A diferencia de otros ejemplos estudiados por el grupo, en el presente caso, la presencia del anillo de 1,3-dioxepano da lugar a múltiples conformaciones, por lo que, en primer lugar se optimizaron los diferentes conformeros tanto para el dímero dieno **180** como para el compuesto ciclobutánico **136** (Figura 23).



180

136

Figura 23. Estructuras optimizadas con B3LYP/6-31G(d) de los diferentes conformeros de **180** y **136**.

Las energías obtenidas para los diferentes conformeros de **180** y **136** así como las diferencias entre ellos, se recogen en la siguiente tabla:

Conformación	E ₁₈₀ (A.U.)	E ₁₃₆ (A.U.)	ΔH_r (kcal/mol)
I	-1312.6695	-1312.5786	-57.0
II	-1312.6690	-1312.5790	-56.5
III	-1312.6648	-1312.5768	-55.2
IV	-1312.6602	-1312.5752	-53.3
V	-1312.6599	-1312.5752	-53.2

Tabla 14. Valores de energía de los diferentes conformeros de **180** y **136**.

De los datos que se recogen en la tabla 14, se ve que el conformero más estable de **180** es el **I**, que presenta los anillos de dioxepano en conformación *silla* y en disposición *anti*. De todos modos, el isómero **II**, que presenta los anillos de dioxepano en conformación *silla* y en disposición *sin* es únicamente 0.25 kcal/mol menos estable, siendo degenerados los procesos de apertura de ambos conformeros.

Considerando únicamente las conformaciones más estables (**I** y **II**), el proceso de apertura de **136** presenta un $\Delta H = -57$ kcal/mol, un valor inferior al calculado para la apertura de **137** (-61 kcal/mol). Por tanto, una vez más, se mantiene la tendencia que hemos observado en el grupo con los diferentes dímeros ciclobutánicos obtenidos, ésto es, el derivado ciclobutánico menos estable, es aquel cuya conversión en dieno es más exotérmica.

Aunque el valor experimental obtenido por DSC dinámico (-41 ± 2 kcal/mol) se aleja bastante del calculado por métodos teóricos, hay que tener en cuenta que se está comparando el mismo proceso en condiciones diferentes: en DSC se trabaja en fase sólida, mientras que el cálculo considera una molécula aislada en fase gas.

4.5. Estudio experimental de la conversión de 204 en 205.

4.5.1. Estudio por RMN de ^1H .

También en este caso se realizó un estudio cinético de la conversión de **204** a **205** por RMN de ^1H a varias temperaturas. Para facilitar la adquisición de los datos y asegurar una conversión mínima de un 50% en un tiempo razonable, al igual que en el caso de **136** trabajamos con temperaturas relativamente elevadas (60 °C, 70 °C, 80 °C y 90 °C), por lo que tuvimos que utilizar piridina deuterada como disolvente.

El espectro de RMN de ^1H de **204** en piridina muestra 2 singuletes agudos (δ 1.94 ppm y δ 4.17 ppm) correspondientes a los protones metilénicos anulares y α -OH del compuesto, respectivamente. Por su parte, el dieno **205** presenta un singulete correspondiente a los protones α -OH a δ 4.01 ppm mientras que los protones metilénicos anulares aparecen como un sistema AB casi colapsado centrado a δ 2.62 ppm. Como las señales de ambos tipos de metilenos en los dos compuestos se podían integrar correctamente decidimos utilizar la media de las integraciones de ambas señales para realizar los cálculos.

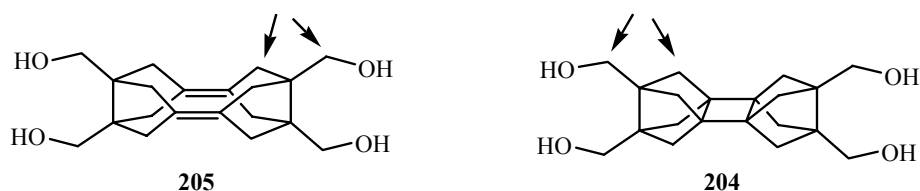


Figura 24.

En la siguiente figura se muestran las rectas de regresión obtenidas para las diferentes temperaturas:

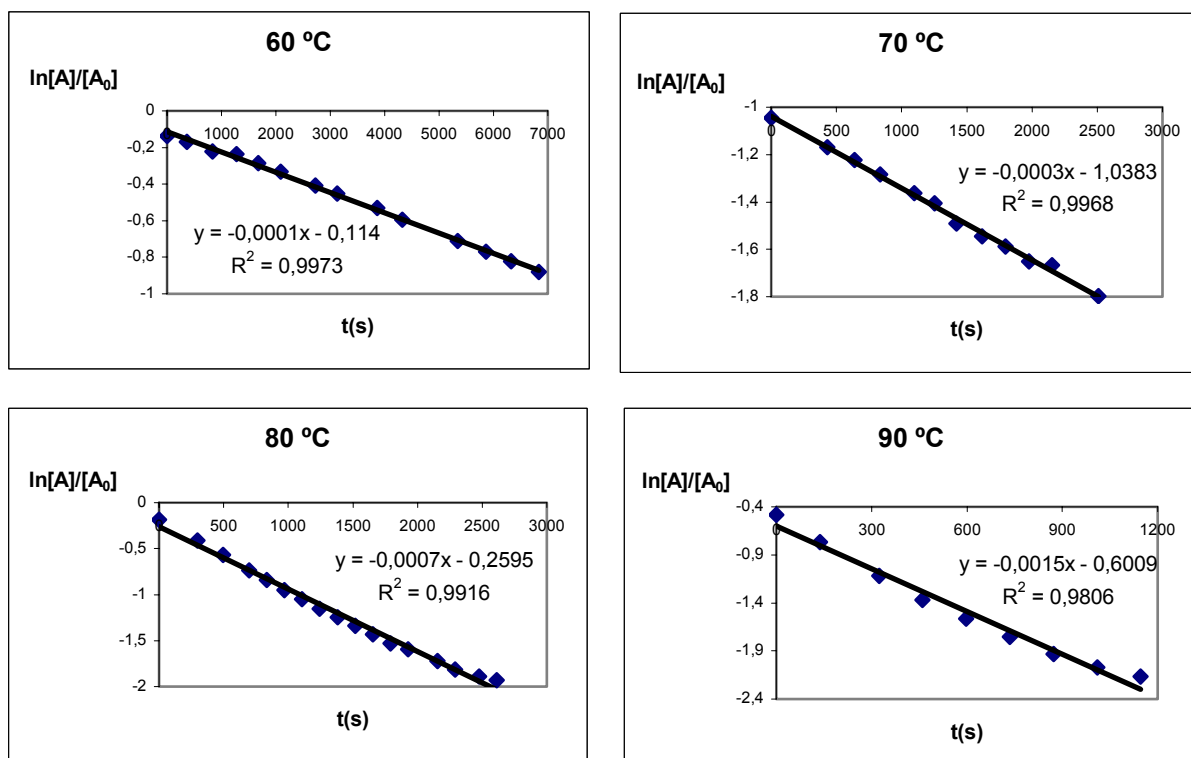


Figura 25. Rectas de regresión del $\ln[A]/[A_0] = \ln[\text{int}205]/([\text{int } 205] + [\text{int } 204])$ respecto al tiempo a diferentes temperaturas.

Así, para el experimento realizado a 60 °C, obtuvimos una recta de regresión ($r^2 = 0.997$, $n = 14$ puntos) con una constante de velocidad $k_{60\text{ °C}} = 0.1 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, adquiriendo los espectros cada 6 min aproximadamente.

Cuando el experimento se realizó a 70 °C obtuvimos una recta de regresión ($r^2 = 0.997$, $n = 12$ puntos) con una constante de velocidad $k_{70\text{ °C}} = 0.3 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, adquiriendo los espectros cada 3.5 min aproximadamente.

El experimento realizado a 80 °C proporcionó una recta de regresión ($r^2 = 0.992$, $n = 17$ puntos) con una constante de velocidad $k_{80\text{ °C}} = 0.7 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, adquiriendo los espectros cada 2 min aproximadamente.

Finalmente, el experimento realizado a 90 °C proporcionó una recta de regresión ($r^2 = 0.9806$, $n = 9$ puntos) con una constante de velocidad $k_{90\text{ °C}} = 1.5 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, adquiriendo los espectros cada 2 min aproximadamente.

Disponiendo de los valores de las constantes de velocidad a las temperaturas de estudio y, mediante la aplicación de la ecuación de Arrhenius, se obtuvo una $E_a = 21 \pm 2 \text{ kcal/mol}$, muy

similar a la del proceso de apertura de **136** ($E_a = 21.9 \pm 0.4$ kcal/mol). El valor encontrado para el logaritmo neperiano del factor preexponencial de Arrhenius ($\ln A$) fue 22.6.

4.5.2. Estudio por DSC.

Como en el caso de **136**, el estudio del proceso de conversión de **204** a **205** se efectuó también en fase sólida por el grupo del Prof. Miguel A. Pericás y el Dr. Lluís Solà del ICIQ utilizando la técnica de calorimetría térmica diferencial (DSC)⁹³ y trabajando en condiciones dinámicas.⁹⁴

La Tabla 15 recoge los datos obtenidos a partir de los experimentos dinámicos realizados sobre **204** aplicando una rampa de temperatura entre 30 °C y 135 °C a diferentes velocidades de calentamiento (2, 5, 10 y 20 °C/min).

velocidad de calentamiento (°C/min)	Onset (°C)	Entalpía de reacción ΔH_r (J/g)	Entalpía de reacción ΔH_r (kcal/mol)
2	73	-411	-32.7
2	74	-404	-32.1
5	82	-386	-30.7
5	82	-390	-31.0
10	88	-386	-30.7
10	88	-389	-30.9
10	88	-386	-30.7
10	88	-397	-31.6
20	95	-395	-31.4
20	94	-395	-31.4

Tabla 15. Entalpías de conversión de **204** en **205** obtenidas mediante experimentos dinámicos a diferentes velocidades de calentamiento.

En el tratamiento térmico de **211** de 30 a 135 °C se observó en todos los casos un único fenómeno exotérmico para las diferentes temperaturas de calentamiento. Tal y como se

observa en la Figura 20, el perfil del proceso es un pico limpio que aparentemente sólo corresponde a un único fenómeno térmico con una anchura aproximada de 60 °C, que se inicia lentamente hasta conseguir el máximo y vuelve rápidamente al valor de línea base. De los datos recogidos en la tabla, se obtuvo un valor de entalpía de reacción, $\Delta H_r = -31.3 \pm 0.7$ kcal/mol, inferior al obtenido con la misma técnica para el proceso de conversión de **136** en **180** ($\Delta H_r = -39.4 \pm 1.7$ kcal/mol).

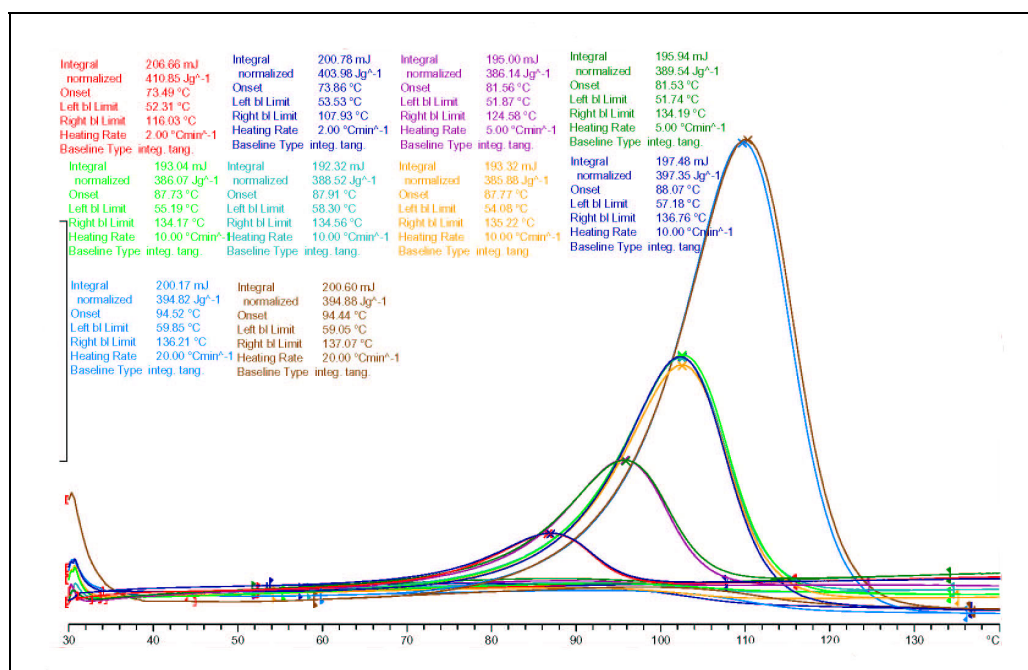


Figura 26. Curvas de DSC dinámico a diferentes velocidades de calentamiento para la conversión de **204** a **205**.

A partir de los datos de los experimentos dinámicos y aplicando el método de isoconversión de Vyazovkin,⁹⁵ en el que no se asume ningún modelo cinético, se obtuvo un valor para la energía de activación $E_a = 24.4 - 25.3$ kcal/mol. En este caso, para la determinación de los parámetros cinéticos, se adquirieron dos curvas experimentales para cada rampa de temperatura. Cuando se utilizó el método de Ozawa,⁹⁶ suponiendo un proceso de primer orden se obtuvo un valor de $E_a = 26$ kcal/mol y un valor de 31 para el logaritmo neperiano del factor preexponencial de Arrhenius ($\ln A$).

Los valores de E_a obtenidos para el proceso de conversión de **204** en **205**, son aproximadamente, unas 4 kcal/mol menores que las del proceso de conversión de **136** en **180**.

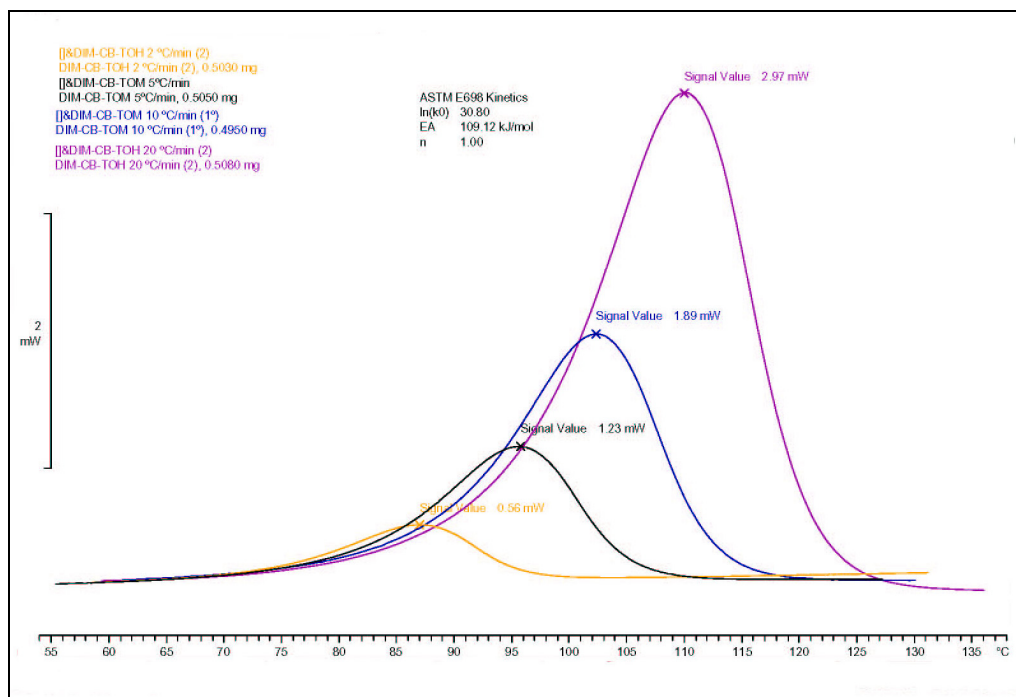


Figura 27. Gráfico de cálculo de la E_a del proceso **204** → **205** por el método de Ozawa.

4.6. Estudio teórico de la conversión de 204 a 205.

Como en los casos anteriores, realizamos previamente un estudio conformacional de **204** y **205** con B3LYP/6-31G(d). La Figura 28 muestra los confórmeros de mínima energía obtenidos en los cuales existen puentes de hidrógeno intramoleculares que forman anillos de 7 eslabones.

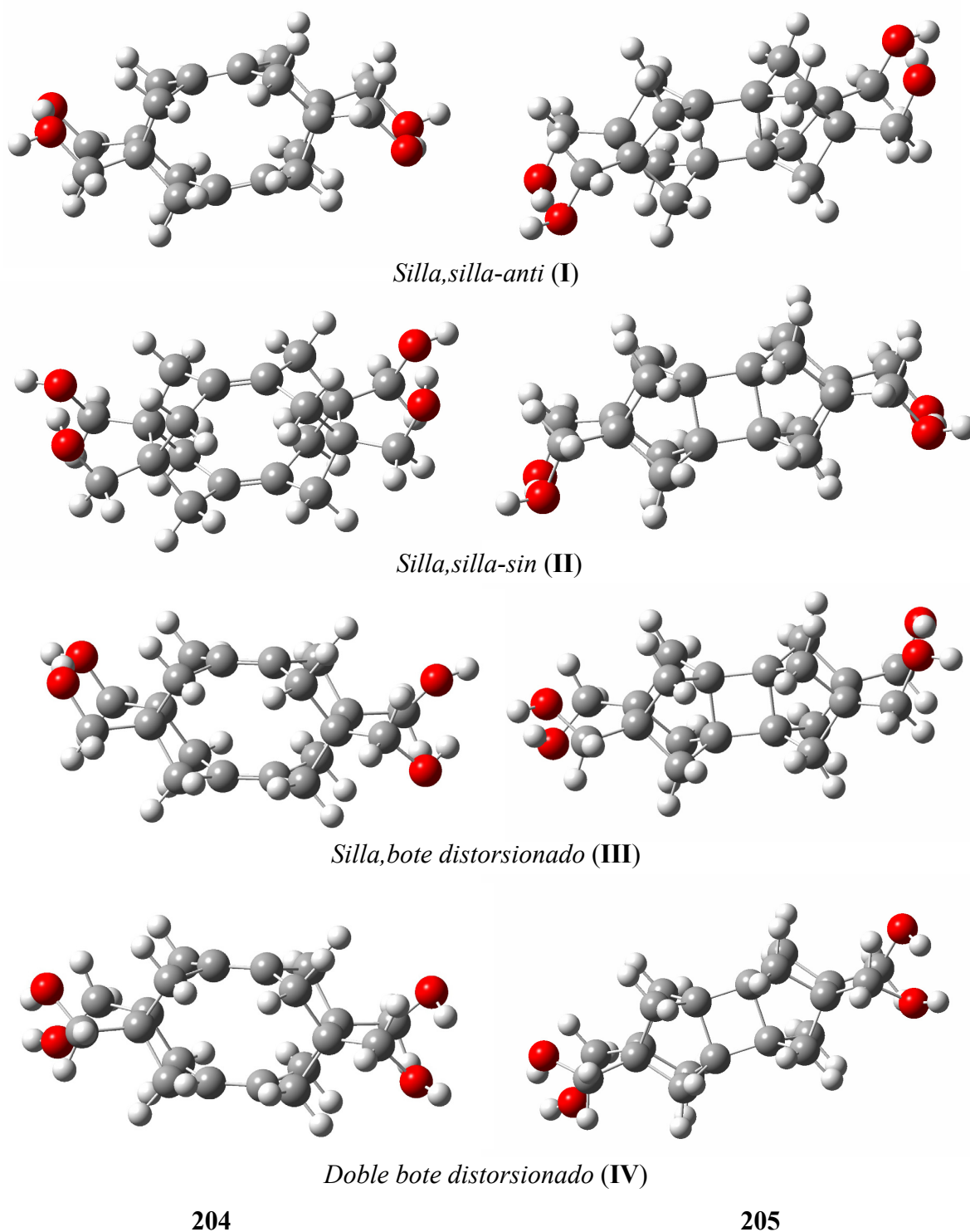


Figura 28.

Las energías obtenidas para estos conformeros (Tabla 16) ponen de manifiesto que los conformeros más estables de **204** y **205** son los **I** en los que los anillos de 7 eslabones establecidos por los puentes de hidrógeno adoptan conformación *silla* y disposición *anti*, si

bien la diferencia energética con los conformeros **II**, en los que ambos anillos de siete eslabones tienen conformación *silla* y disposición *sin* es mínima. Claramente menos estables son los conformeros **III** y **IV**, en los que uno o dos de los anillos de 7 eslabones presentan una conformación de bote distorsionado. La conversión de **204** en **205** en su conformación de mínima energía libera 55 kcal/mol, un valor muy similar al de la transformación de **136** en **180** (57.3 kcal/mol) e inferior al asociado a la conversión de **137** en **181** (61.4 kcal/mol), lo que correlaciona bien con los datos experimentales.

Conformación	ΔH_{205} (A.U.)	ΔH_{204} (A.U.)	ΔH_r (kcal/mol)
I	-1079.3137	-1079.2260	-55.03
II	-1079.3128	-1079.2259	-54.53
III	-1079.3074	-1079.2203	-54.66
IV	-1079.3015	-1079.2157	-53.84

Tabla 16. Valores de energía de los diferentes conformeros de **205** y **204** y entalpías de reacción correspondientes.

5. ASIGNACIÓN ESPECTROSCÓPICA DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS.

La mayoría de compuestos obtenidos en la presente Tesis, se han asignado en base a los correspondientes espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT, homocorrelaciones ^1H - ^1H (COSY, NOESY) y heterocorrelaciones ^1H - ^{13}C a un enlace (HSQC) y a larga distancia (HMBC). En algunos compuestos sencillos no ha sido necesario efectuar los espectros de homo y heterocorrelación para su completa asignación.

A título de ejemplo se describe a continuación la asignación de algunos compuestos representativos.

5.1. Asignación espectroscópica de 1,5-(2,2'-bifenilen)-3,7-divodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, 76.

Este compuesto pertenece al grupo puntual de simetría C_{2v} (eje binario C_2 y dos planos de simetría σ perpendiculares entre sí y que contienen el eje binario) lo que facilita en gran medida la asignación espectroscópica.

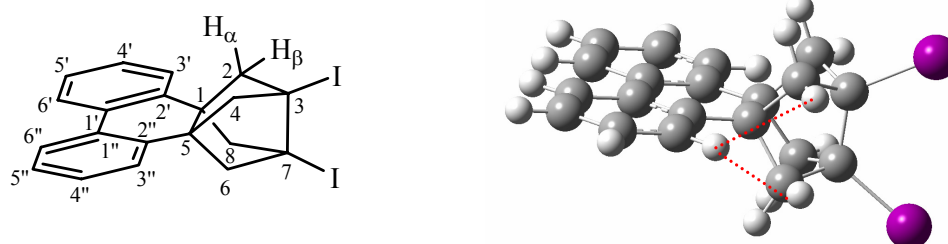


Figura 29. Numeración de los átomos de carbono y modelo de 76.

En el espectro de RMN de ^1H de 76, se observan 5 señales fácilmente asignables: 2 señales doblete con $J = 7.3$ Hz, correspondientes al sistema AB de los protones metilénicos y 4 señales correspondientes a los protones aromáticos, dos de ellas parcialmente solapadas.

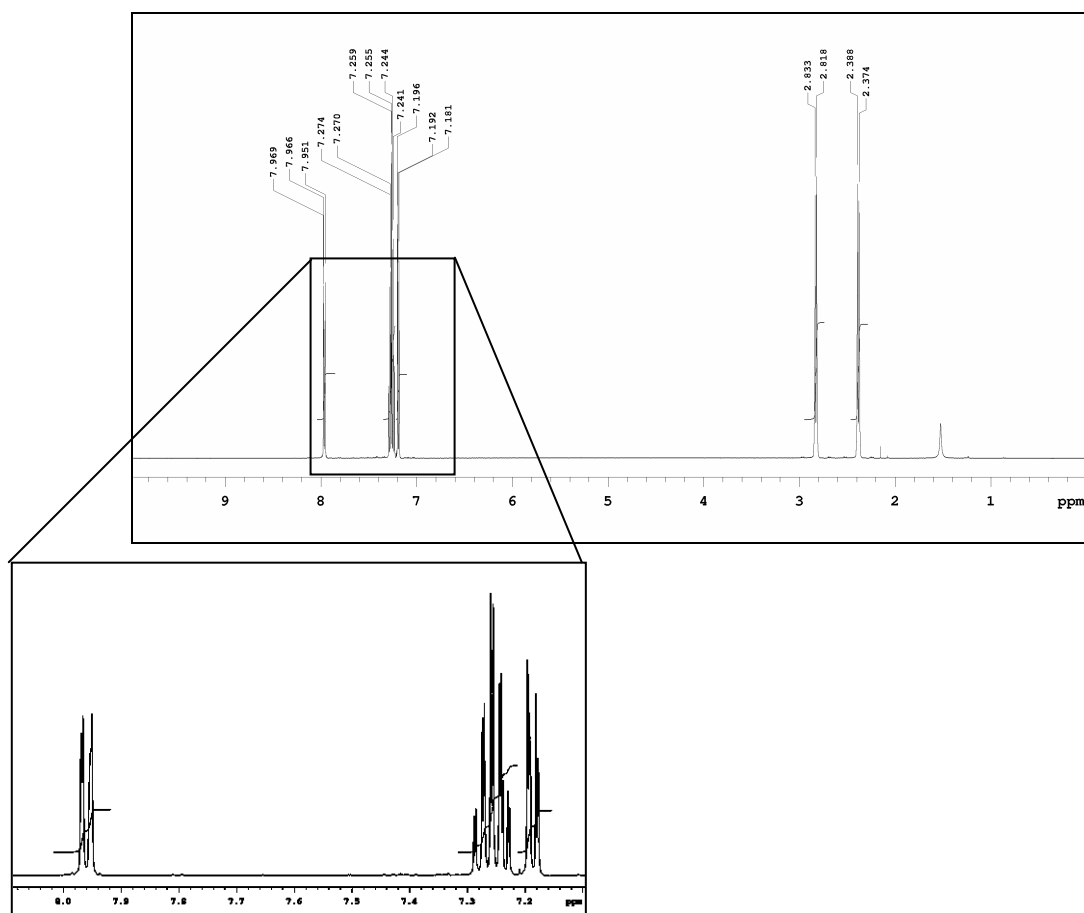


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H de **76**.

En el espectro de RMN de ^{13}C , debido a la simetría C_{2v} de **76**, se observan únicamente 9 señales correspondientes a los 20 átomos de carbono. La secuencia DEPT, permitió diferenciar los metinos aromáticos y el metileno tricíclico (cuatro metilenos equivalentes o enantiotópicos) de los átomos de carbono cuaternarios.

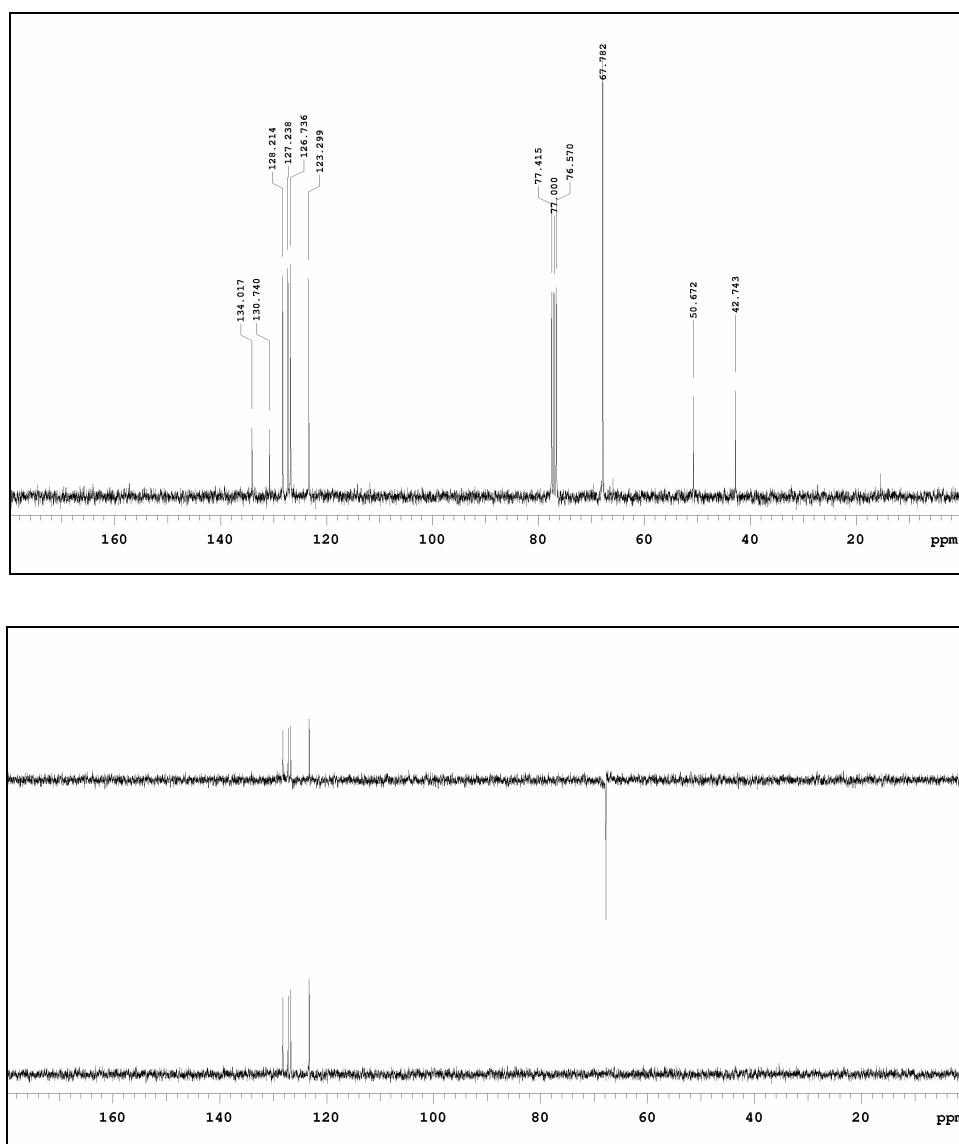


Figura 31. Espectros de ^{13}C -RMN y DEPT de **76**.

El experimento COSY no aporta información adicional respecto al RMN de ^1H . Sin embargo, el experimento NOESY, permite asignar los protones 2(4,6,8)- H_β (δ 2.83 ppm), ya que presentan una interacción más intensa que los protones 2(4,6,8)- H_α (δ 2.38 ppm) con los protones aromáticos 3'(3'')-H (δ 7.19 ppm). Como era de esperar, 3'(3'')-H presenta un acoplamiento vecinal ($J = 7.5$ Hz) con los protones 4'(4'')-H y un acoplamiento en M ($J = 2.0$ Hz) con los protones 5'(5'')-H.

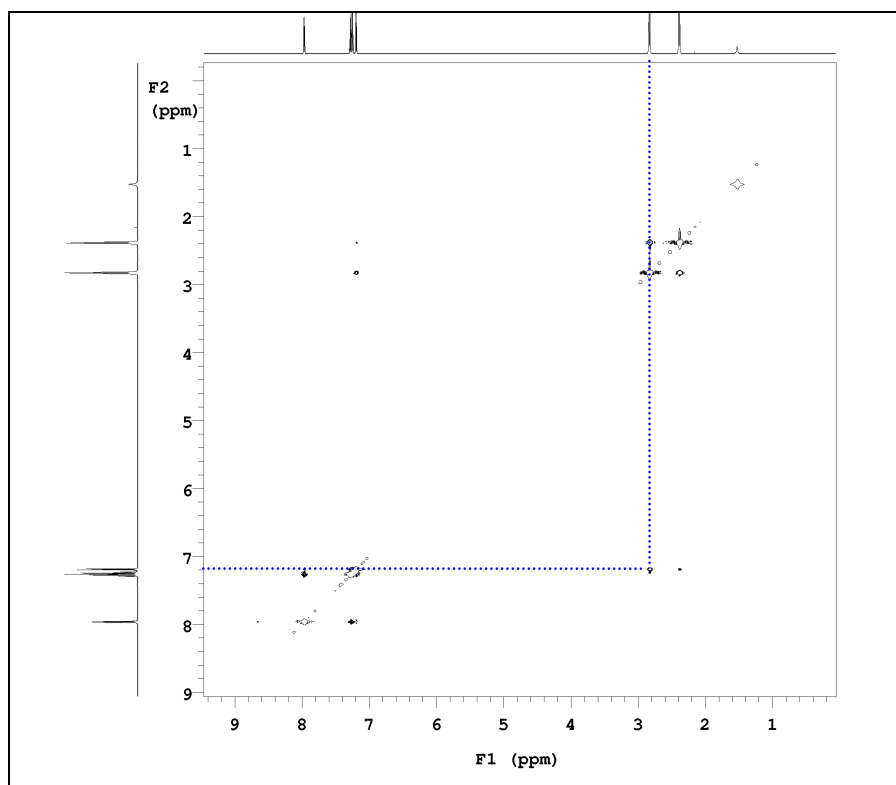
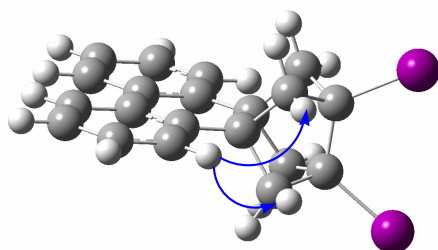


Figura 32. Homocorrelación ^1H - ^1H NOESY de **76**.

Asignados los protones $3'(3'')$ -H y teniendo en cuenta la multiplicidad de los protones aromáticos se puede asignar la señal de δ 7.96 ppm a los protones $6'(6'')$ -H (acoplamiento vecinal ($J = 7.5$ Hz) con $5'(5'')$ -H y un acoplamiento en M ($J = 1.5$ Hz) con $4'(4'')$ -H).

El espectro HSQC permite asignar los CH aromáticos $\text{C}3'(3'')$ y $\text{C}6'(6'')$, ya que sus respectivos protones están ya asignados.

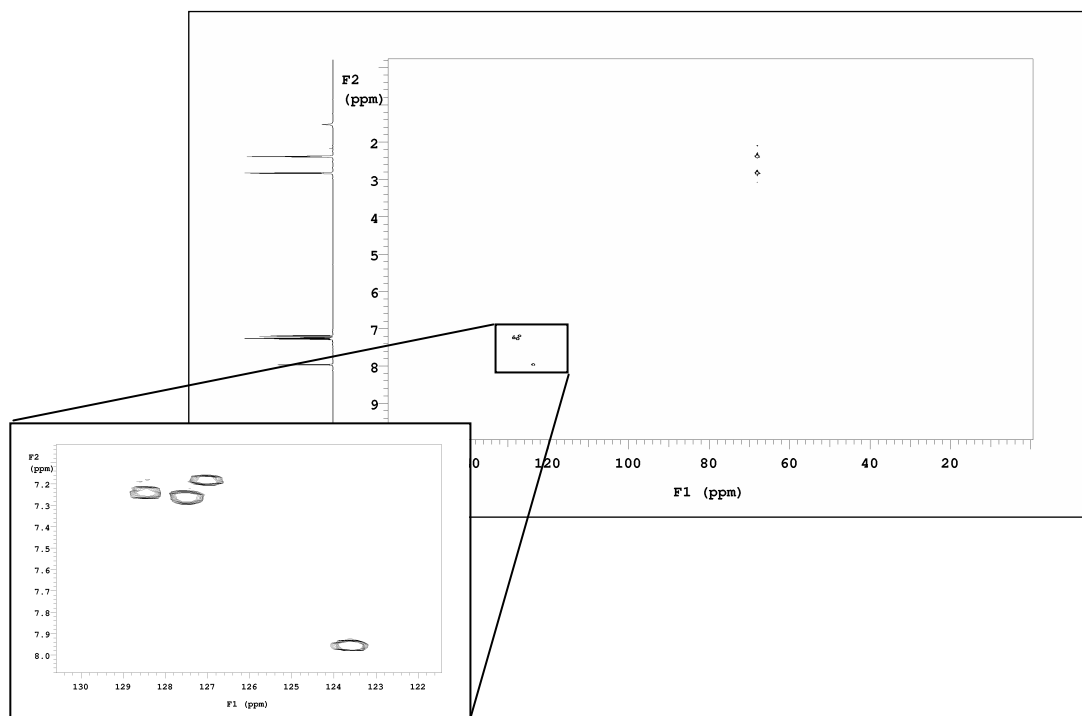
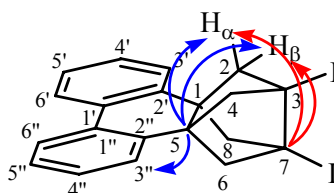


Figura 33. Heterocorrelación ^1H - ^{13}C (HSQC) de **76**.

Finalmente, el experimento de heterocorrelación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a larga distancia HMBC ($J = 8 \text{ Hz}$) permite asignar completamente el resto de H y C. Los átomos de carbono cuaternarios C1(5) (δ 50.7 ppm) se asignan en base a su interacción con los H aromáticos 3'(3'')-H, además de su interacción con los protones metilénicos. En cambio, los átomos de carbono cuaternarios C3(7) (δ 42.7 ppm) únicamente interaccionan con los protones metilénicos.



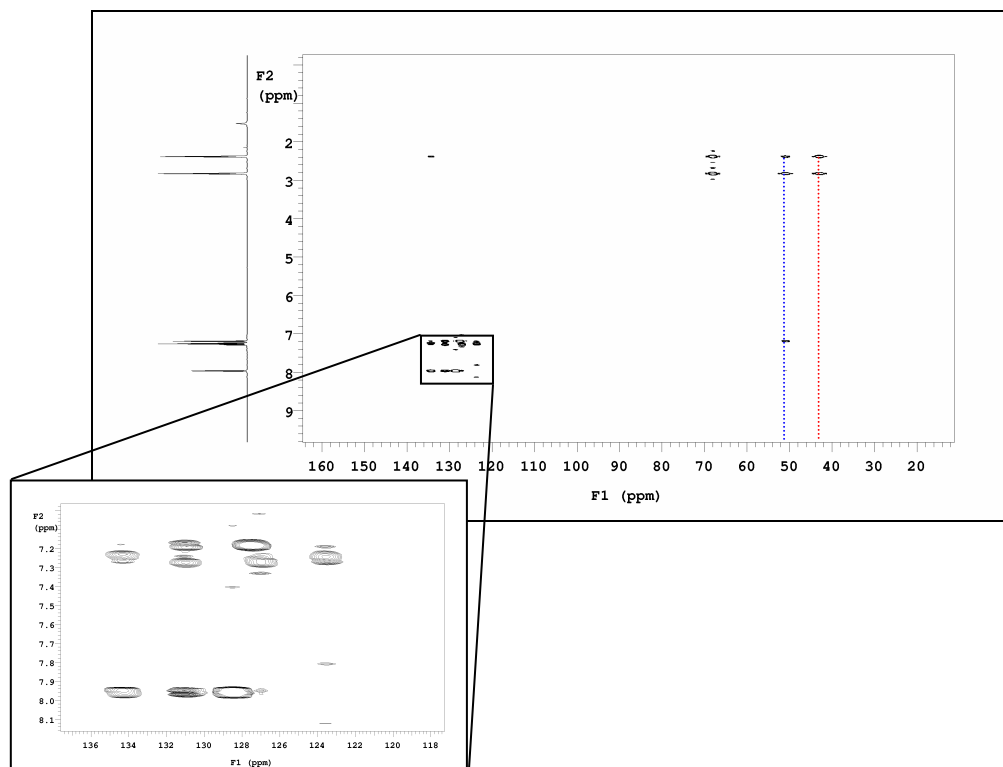


Figura 34. Correlaciones y Espectro HMBC de **76**.

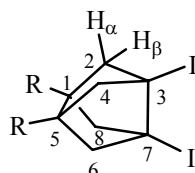
En la zona aromática del espectro HMBC ($J = 8 \text{ Hz}$) se observa una señal cruzada de $3'(3'')\text{-H}$ ($\delta 7.19 \text{ ppm}$) con un CH ($\delta 127.2 \text{ ppm}$) y un C ($\delta 130.7 \text{ ppm}$). El carbono CH aromático que debe interaccionar con $3'(3'')\text{-H}$ en este tipo de experimento es el $\text{C}5'(5'')$, mientras que el carbono cuaternario aromático que debe interaccionar es $\text{C}1'(1'')$ (interacción a 3 enlaces).

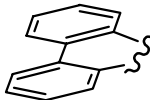
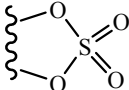
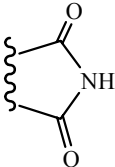
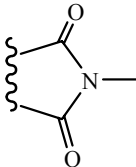

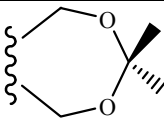
El otro H aromático conocido, $6'(6'')\text{-H}$ ($\delta 7.96 \text{ ppm}$), interacciona con un carbono CH a $\delta 128.2 \text{ ppm}$ y con dos carbonos aromáticos cuaternarios que aparecen a $\delta 130.7$ y 134.0 ppm . El carbono CH que debe interaccionar con $6'(6'')\text{-H}$ es $\text{C}4'(4'')$. Los dos carbonos cuaternarios que deben interaccionar son $\text{C}1'(1'')$ y $\text{C}2'(2'')$. Como el desplazamiento químico de $\text{C}1'(1'')$ ya es conocido ($\delta 130.7 \text{ ppm}$), el desplazamiento químico de $\text{C}2'(2'')$ debe ser 134.0 ppm .

Conocido el desplazamiento químico en RMN de ^{13}C de $\text{C}4'(4'')$ y $\text{C}5'(5'')$ y mediante el espectro de HSQC se obtienen los desplazamientos químicos de $4'(4'')\text{-H}$ y $5'(5'')\text{-H}$, a 7.24 y 7.27 ppm , respectivamente.

La terminología H_α y H_β utilizada es arbitraria e independiente de los sustituyentes R para facilitar la comparación de los datos espectroscópicos.

De manera similar, pero más sencilla, se asignaron los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los derivados diiodados **77** - **83**, **128** y **141**. Desplazamientos químicos significativos de ^1H y ^{13}C de estos compuestos se muestran en la Tabla 17. La asignación de los H_α y H_β que se muestra en la Tabla se ha realizado por analogía con **76**.



Compuesto	R	Protón (ppm)		Carbono (ppm)		
		2(4,6,8)-H α	2(4,6,8)-H β	C-1(5)	C-3(7)	C-2(4,6,8)
76		2.38	2.83	50.7	42.7	67.8
		$J = 7.3$ Hz				
83		2.55 [*]	2.85 [*]	86.1	32.5	58.8
		$J = 8.1$ Hz				
82	- COOMe	2.48		58.8	41.0	61.4
128	- COOH	2.43 [*]	2.49 [*]	60.4	42.3	62.7
		$J = 9.0$ Hz				
77	- I	2.64		39.7		69.5
80		2.42 [*]	2.68 [*]	58.5	44.0	58.8
		$J = 8.0$ Hz				
81		2.34 [*]	2.69 [*]	57.8	42.1	60.1
		$J = 8.1$ Hz				
79		2.10 [*]	2.36 [*]	62.2	44.3	60.7
		$J = 7.8$ Hz				
78		2.17		55.5	43.7	61.9
141	- CH ₂ OH	2.13 [*]	2.17 [*]	56.4	44.7	62.9
		$J = 9.9$ Hz				

* Señales intercambiables

Tabla 17. Datos espectroscópicos significativos de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos diiodados **76** – **83**, **128** y **141**.

5.2. Asignación espectroscópica de 1,8-difenil-15-oxahexaciclo[6.6.1.1^{2,5}.1^{4,7}.0^{2,7}.0^{9,14}]heptadeca-9,11,13-trieno-4,5-dicarboxilato de dimetilo, **154**.

Este compuesto, presenta sólo un plano de simetría (grupo de simetría C_s).

Como en el caso de los compuestos diyodados, la terminología H_α y H_β para los protones metilénicos es arbitraria e independiente de los sustituyentes R, para facilitar la comparación de los datos espectroscópicos.

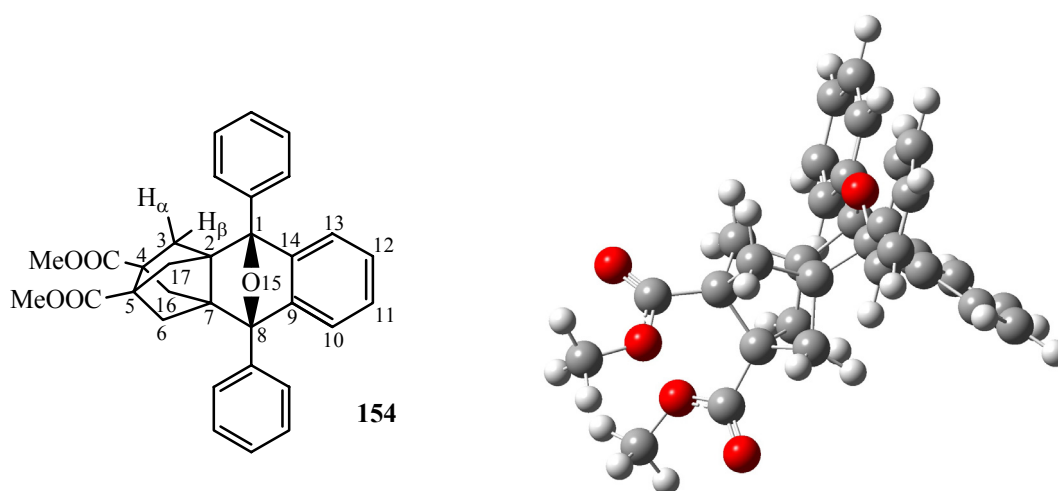


Figura 35.

En el espectro de RMN de 1H de **154** se observan 11 señales diferentes: 4 señales alifáticas que corresponden a los protones 3(16)- H_α , 3(16)- H_β , 6(17)- H_α y 6(17)- H_β , 2 señales correspondientes a los 2 grupos metoxi no equivalentes y 5 señales aromáticas que corresponden a los protones aromáticos H_{orto} , H_{meta} y H_{para} fenilo, 10(13)-H y 11(12)-H.

La multiplicidad de las señales de los protones metilénicos permite diferenciar los protones H_α de los H_β . Así, 3(16)- H_β aparece como doble doblete por acoplamiento con 3(16)- H_α ($J = 8.5$ Hz) y 6(17)- H_β (acoplamiento en M, $J = 3.5$ Hz), mientras que 3(16)- H_α aparece como doblete por acoplamiento con 3(16)- H_β ($J = 8.5$ Hz). Lo mismo sucede con los protones 6(17)- H_β (doble doblete) y 6(17)- H_α (doblete). En la zona aromática, se observan 2 señales que integran 4 protones que deben corresponder a los protones H_{orto} fenilo y H_{meta} fenilo.

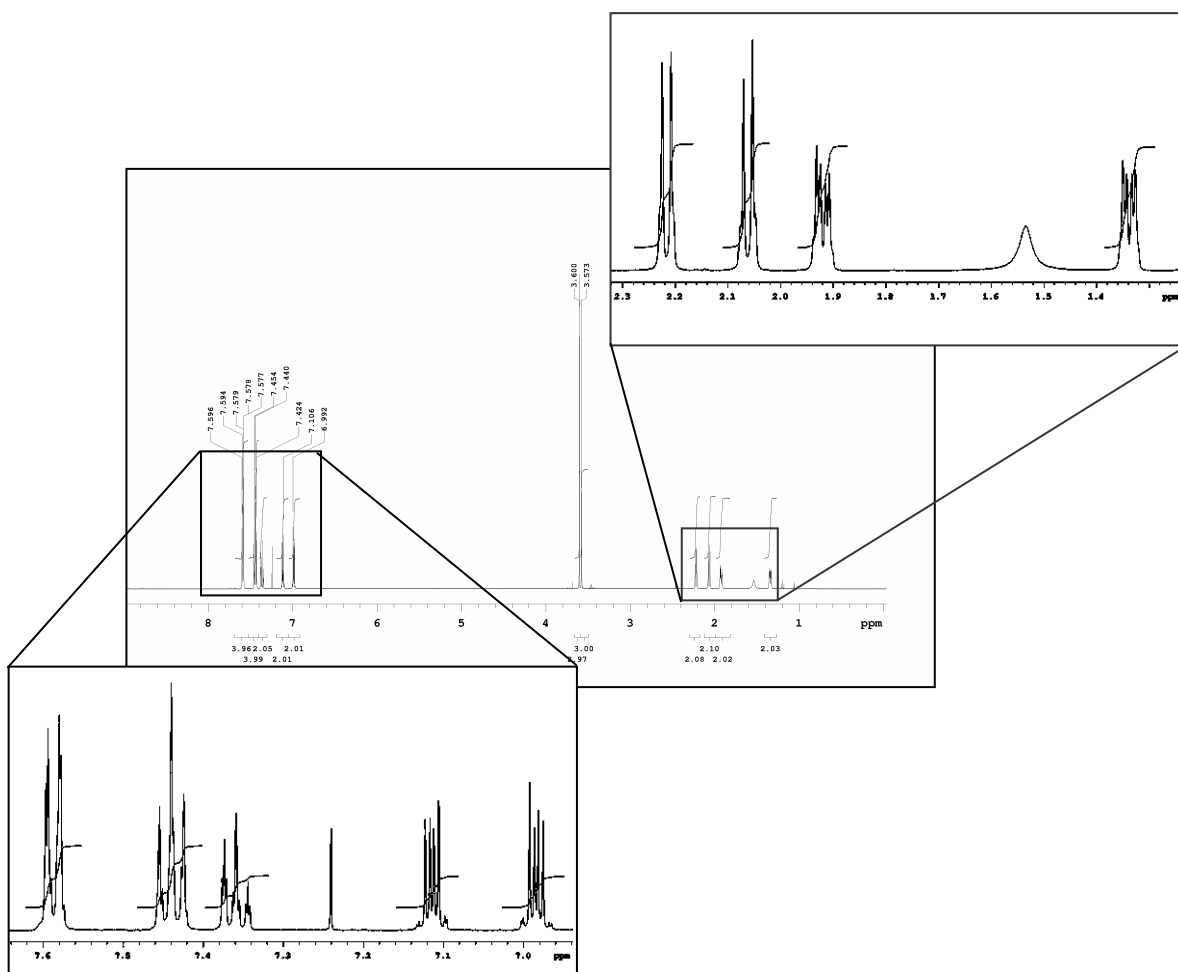


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H de **154**.

Por RMN de ^{13}C se observan las 15 señales esperables en base a la simetría del compuesto. La secuencia DEPT, permite diferenciar los metilos, metilenos, metinos y carbonos cuaternarios presentes en **154**.

Si bien la RMN de ^{13}C no es un experimento cuantitativo, la proporción de las señales aromáticas permite diferenciar al igual que en RMN de ^1H las señales correspondientes a los carbonos C_{orto} fenilo y C_{meta} fenilo.

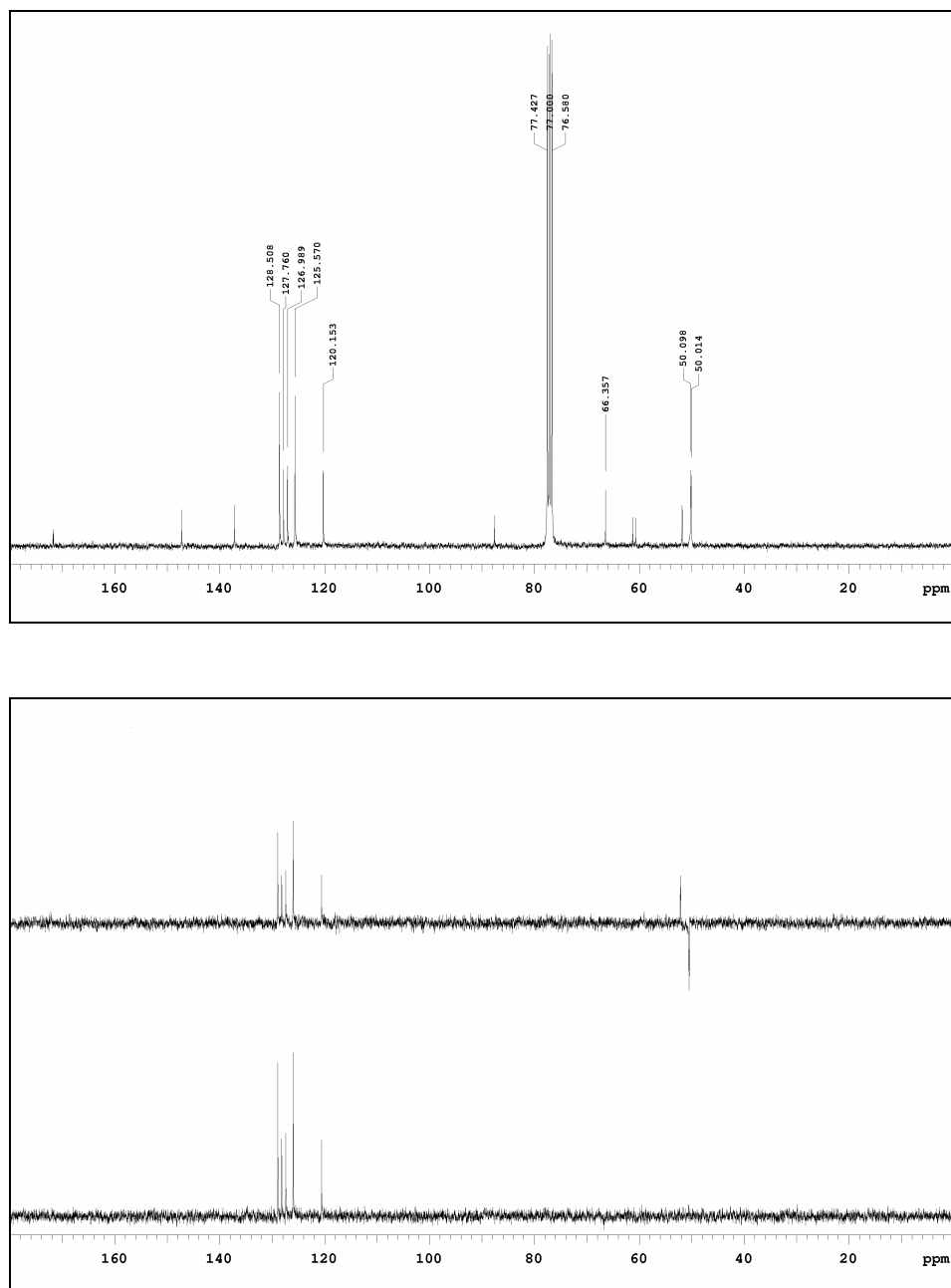


Figura 37. Espectros de ^{13}C -RMN y DEPT.

El experimento NOESY proporciona mucha información. En este experimento se observan señales cruzadas entre las parejas de protones a δ 1.34 ppm y 2.22 ppm y a δ 1.92 ppm y 2.06 ppm que constituyen por tanto parejas de protones metilénicos geminales, aunque todavía no podemos diferenciar entre ellas [3(16)-H₂ y 6(17)-H₂]. Además, la señal cruzada entre los protones metilénicos H _{α} (δ 2.06 y 2.22 ppm) y la señal a δ 7.58 ppm, permite asignar esta última a los protones H_{orto} fenilo. En consecuencia, podemos asignar la otra señal aromática

que integra 4 protones como H_{meta} fenilo (δ 7.44 ppm). Por otro lado, H_{orto} fenilo (δ 7.58 ppm) da una señal cruzada con la señal aromática a δ 6.98 ppm que debe corresponder a 10(13)-H. La señal cruzada entre el protón 10(13)-H y la señal a δ 7.11 ppm permite asignar esta última a 11(12)-H. Asignadas las señales de H_{orto} y H_{meta} fenilo, 10(13)-H y 11(12)-H, la restante señal aromática a δ 7.36 ppm debe corresponder a H_{para} fenilo. Como cabe esperar, se observa una señal cruzada entre los protones H_{para} fenilo y H_{meta} fenilo.

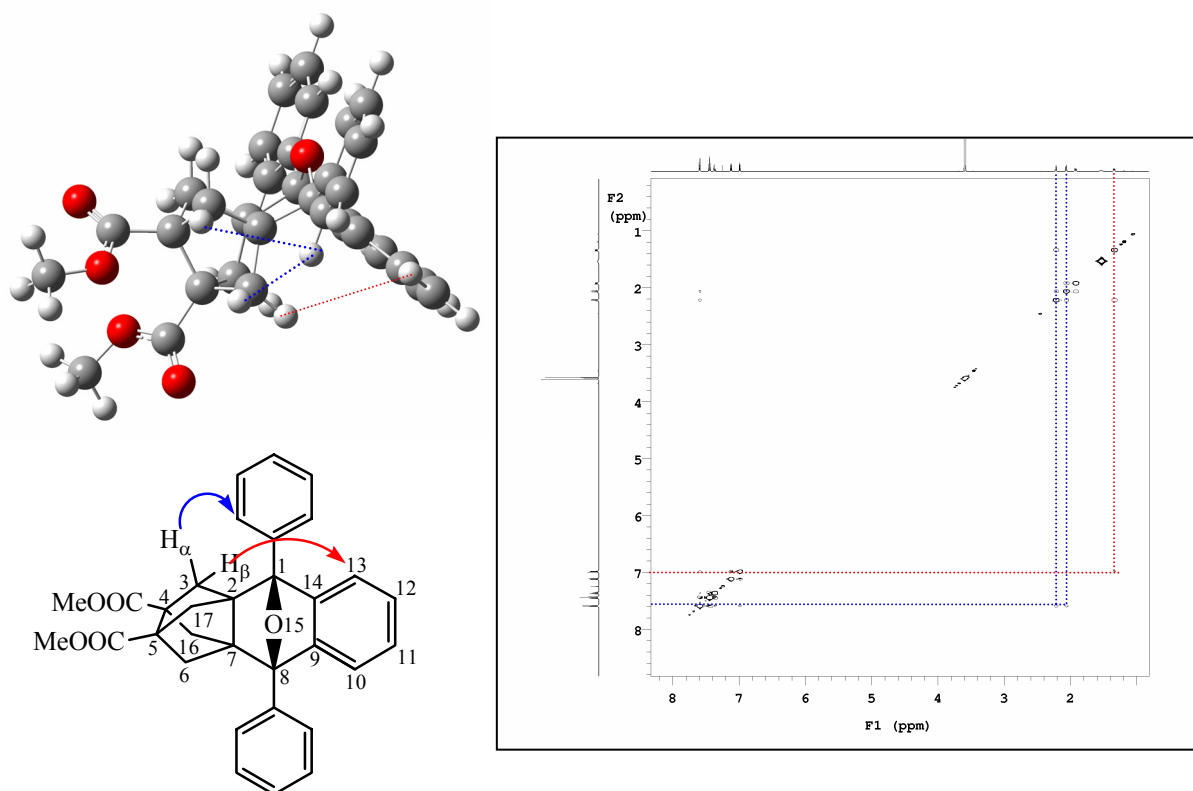


Figura 38. Espectro NOESY de **154**.

La observación en el espectro NOESY de una señal cruzada entre los protones 3(16)- H_β (δ 1.34 ppm) y 10(13)-H (δ 6.98 ppm) es la clave para diferenciar los metilenos *cis* [C3(16)- H_2] de los *trans* [C6(17)- H_2] respecto del anillo bencénico formado por los átomos de carbono C9-C14

El experimento COSY $^1H/^1H$ no aporta información nueva.

Habiendo asignado todos los protones aromáticos y los protones metilénicos, el espectro HSQC permite asignar todos los carbonos metilénicos y metínicos.

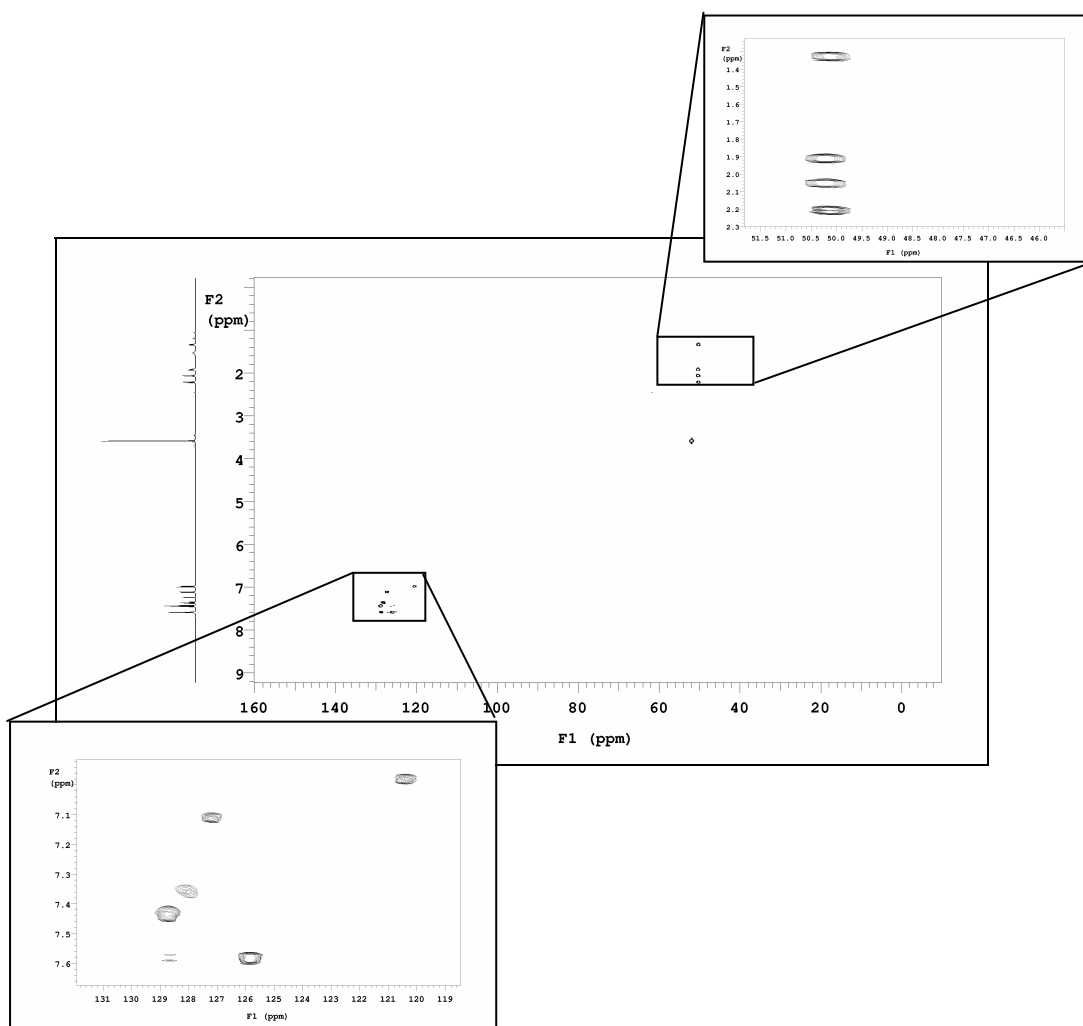


Figura 39. Espectro HSQC de **154**.

Así, se observa que los dos CH aromáticos más intensos que aparecen a δ 125.6 y 128.5 ppm, corresponden a los protones H_{orto} y H_{meta} fenilo, respectivamente. La señal de C10(13) aparece a 120.2 ppm, la de C11(12) a 127.0 ppm y C_{para} fenilo a 127.8 ppm.

Este experimento también permite asignar las señales a δ 50.0 y 50.1 ppm a los carbonos metilénicos C3(16) y C6(17), respectivamente.

Finalmente, el espectro HMBC permite asignar inequívocamente los C cuaternarios y ratificar la asignación del resto de señales.

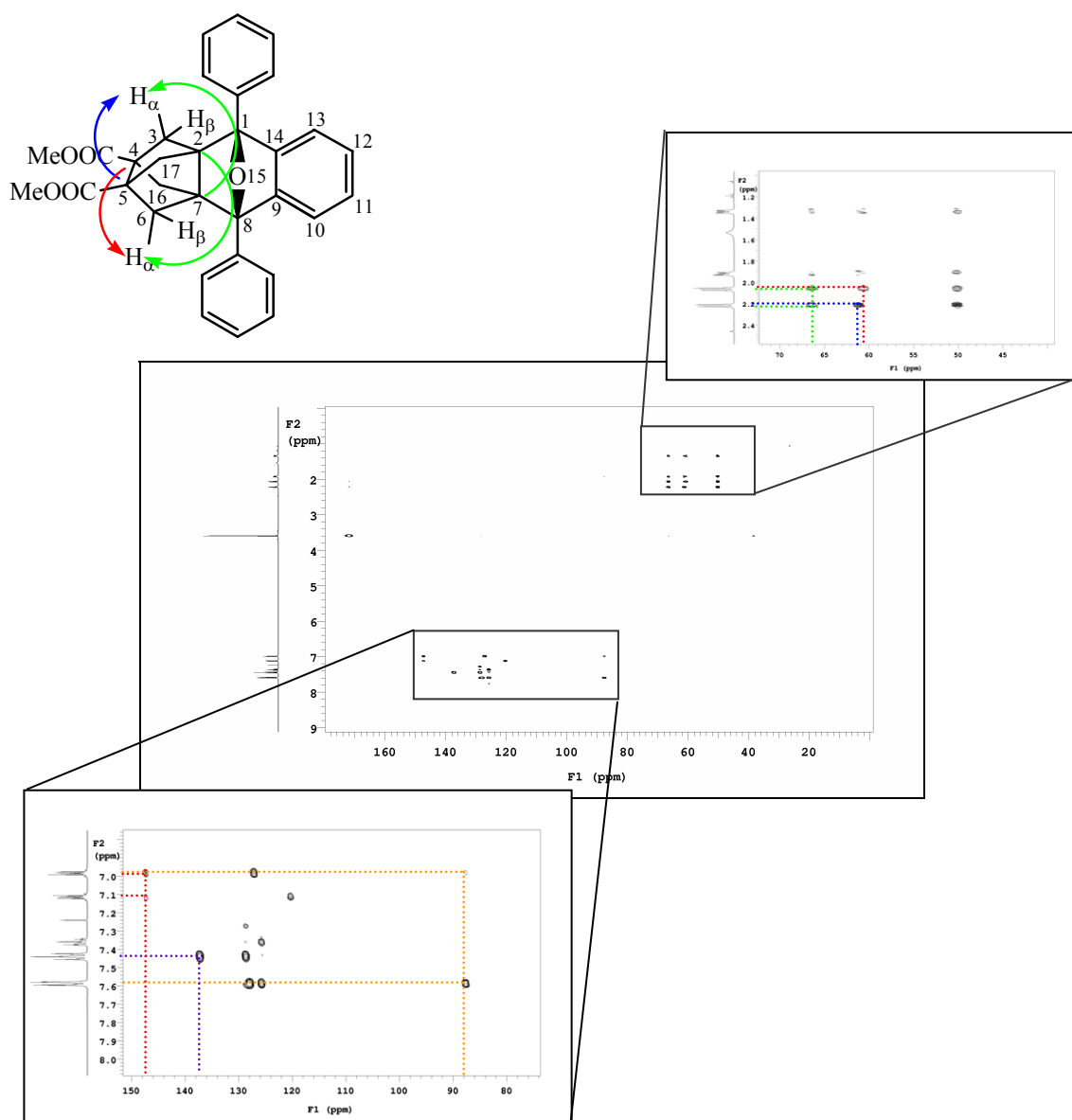
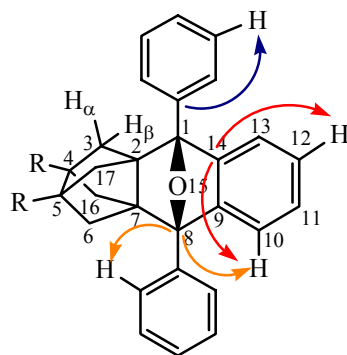


Figura 40. Espectro HMBC $J = 8$ Hz de **154**.

La señal cruzada entre los protones a δ 6.98 ppm [10(13)-H] y los carbonos a δ 147.2 ppm permite asignar esta última a C9(14). Como es de esperar también se observa una señal cruzada entre los protones a δ 7.11 ppm [11(12)-H] y los carbonos a δ 147.2 ppm [C9(14)].

La señal cruzada entre los protones a δ 7.44 ppm [H_{meta} fenilo] y los carbonos a δ 137.1 ppm permite asignar esta última a C_{ipso} fenilo. La señal cruzada entre los protones a δ 7.58 ppm [H_{orto} fenilo] y la señal a δ 87.5 ppm permite asignar esta última a C1(8).

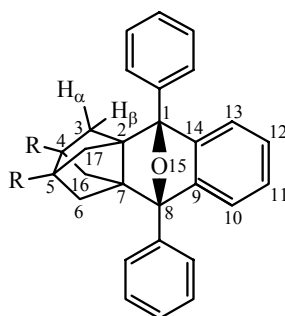


La señal cruzada entre el carbono a δ 60.6 ppm y los protones a δ 2.06 ppm [6(17)-H $_{\alpha}$] unido a la ausencia de una señal cruzada entre dicho carbono y los protones a δ 2.22 ppm [3(16)-H $_{\alpha}$] permite asignar la señal de carbono a C4. De manera análoga, la señal cruzada entre el carbono a δ 61.1 ppm y los protones a δ 2.22 ppm [3(16)-H $_{\alpha}$] unido a la ausencia de una señal cruzada entre dicho carbono y los protones a δ 2.06 ppm [6(17)-H $_{\alpha}$] permite asignar la señal de carbono a C5. Por eliminación, la señal de carbono cuaternario a δ 66.4 ppm se asigna a C2(7) y como es de esperar, se observan señales cruzadas entre estos carbonos y los protones a δ 2.06 [6(17)-H $_{\alpha}$] y 2.22 ppm [3(16)-H $_{\alpha}$].

La señal cruzada entre los protones a δ 2.06 ppm [6(17)-H $_{\alpha}$] y el carbono a δ 171.7 ppm permite asignar la señal de carbono a C5-COOMe. Análogamente, la señal cruzada entre los protones a δ 2.22 ppm [3(16)-H $_{\alpha}$] y el carbono a δ 171.6 ppm permite asignar la señal de carbono a C4-COOMe. Finalmente, la señal cruzada entre el carbono a δ 171.7 ppm y los protones a δ 3.57 ppm, permite asignar estos últimos a C5-COOCH₃ y la señal cruzada entre el carbono a δ 171.6 ppm y los protones a δ 3.60 ppm, permite asignar estos últimos a C4-COOCH₃.

De manera análoga se asignaron los espectros de los diferentes aductos Diels-Alder derivados del 1,3-difenilisobenzofurano y los diversos alquenos piramidalizados generados en esta Tesis: compuestos **146**, **150**, **151**, **155** y **157**.

En la siguiente tabla se muestran datos significativos de RMN de ^1H y ^{13}C para estos compuestos:



R átomo		146	157	154	151	150	155
Protones	3(16)-H _α	2.15	2.38	2.22	1.85	1.89	2.09
	3(16)-H _β	1.64	1.59	1.34	1.22	0.95	1.62
	6(17)-H _α	2.02	2.17	2.06	1.72	1.75	1.95
	6(17)-H _β	2.28	2.17	1.92	1.78	1.54	2.18
	10(13)-H	7.04	7.04	6.98	6.95	6.96	7.03
	11(12)-H	7.19	7.20	7.11	7.09	7.09	7.16
	H _{orto}	7.63	7.59	7.58	7.62	7.60	7.59
	H _{meta}	7.43	7.50	7.44	7.44	7.43	7.47
	H _{para}	7.35	7.43	7.36	7.36	7.34	7.39
Carbonos	C6(17)	56.4	48.6	50.1	49.5	50.1	49.4
	C3(16)	56.2	47.9	50.0	49.7	50.2	49.3
	C4	52.3	86.4	60.6	63.8	58.8	57.8
	C5	53.2	87.8	61.1	64.2	57.9	58.1
	C2(7)	64.8	56.9	66.4	69.4	66.4	70.1
	C1(8)	87.7	85.4	87.5	87.7	87.8	87.3
	C _{ipso}	137.7	136.1	137.1	137.8	137.9	136.7
	C _{orto}	125.6	125.4	125.6	125.7	125.7	125.5
	C _{meta}	128.4	128.8	128.5	128.4	128.4	128.6
	C _{para}	127.5	128.3	127.8	127.5	127.5	127.9
	C9(14)	147.7	145.7	147.2	147.9	147.9	146.8
	C10(13)	120.0	120.4	120.2	120.0	120.0	120.3
	C11(12)	126.7	127.7	127.0	126.7	126.6	127.3

Tabla 18. Desplazamientos químicos significativos en RMN de ^1H y ^{13}C de los aductos Diels-Alder indicados derivados del DPIBF.

5.3. Asignación espectroscópica de los compuestos **181** y **218**.

Debido a la elevada simetría de estos compuestos (grupo de simetría D_{2h}), los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C son muy simples. Así el espectro de RMN de ^1H de **181** presenta únicamente 2 señales: 1 singlete (δ 3.65 ppm) que corresponde a los 8 protones metilénicos α -oxígeno, y dos dobletes (δ 2.12 y 2.63 ppm, $J = 12.0$ Hz) correspondiente a los protones alílicos, fácilmente asignables por su desplazamiento químico y multiplicidad (Tabla 19).

El espectro de RMN de ^{13}C presenta únicamente 4 señales: dos C metilénicos a δ 44.0 y 55.6 ppm correspondientes a los carbonos alílicos y α -oxígeno, respectivamente, y dos carbonos cuaternarios a δ 80.7 y 134.2 ppm correspondientes a los carbonos cuaternarios de los anillos tetrahidrofuránicos y a los carbonos olefínicos, respectivamente. La asignación de los diferentes carbonos se realizó sin problemas teniendo en cuenta sus desplazamientos químicos. De manera análoga, se asignaron los espectros de **218** que tiene la misma simetría D_{2h} que **181** (Tabla 21).

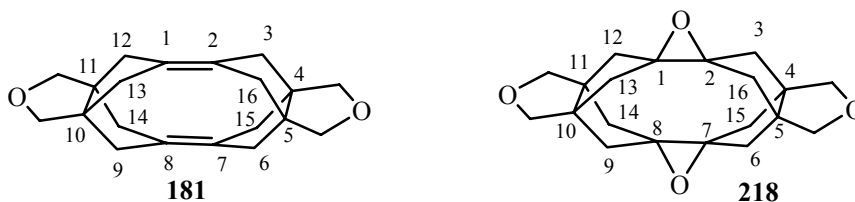


Figura 41.

	Señal	181		218	
		δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
H	3(6,9,12,13,14,15,16)-H $_{\alpha}$	2.12*	12 Hz	1.85*	13.5 Hz
	3(6,9,12,13,14,15,16)-H $_{\beta}$	2.63*		2.15*	
	<u>CH</u> ₂ -O	3.65		3.75	
C	C1(2,7,8)	134.2		74.3	
	C3(6,9,12,13,14,15,16)	44.0		42.2	
	C4(5,10,11)	55.6		56.6	
	<u>CH</u> ₂ -O	80.7		82.1	

(*) Valores intercambiables.

Tabla 19. Desplazamientos químicos en RMN de ^1H y ^{13}C de **181** y **218**.

5.4. Asignación espectroscópica de 4,5:10,11-bis(oxidimetilen)-2,8-diiodohexaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}.0^{1,7}]hexadecano, **219, y 2,8-dibromo-4,5:10,11-bis(oxidimetilen)hexaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}.0^{1,7}]hexadecano, **220**.**

Los compuestos **219** y **220** pertenecen al grupo de simetría C_{2h} conteniendo un plano de simetría que pasa por los átomos de oxígeno y los carbonos C1, C2, C7 y C8, y un eje binario C_2 perpendicular al plano anterior y que pasa por el centro del enlace C1-C7.

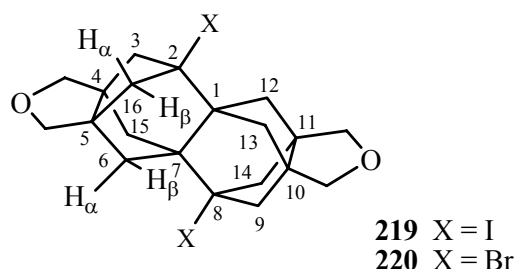


Figura 42.

El espectro de RMN de ^1H de **220**, presenta 6 señales que integran 4 H cada una: 4 dobletes y dos dobles dobletes. Las señales doble doblete a δ 2.01 y 2.11 ppm se asignan a los protones 3(9,14,16)- H_α y 6(12,13,15)- H_α que acoplan con sus protones geminales ($J = 11.5$ Hz) y entre si (3- H_α /15- H_α , 6- H_α /16- H_α , 9- H_α /13- H_α .y 12- H_α /14- H_α , acoplamiento en M, $J = 2.0$ Hz).

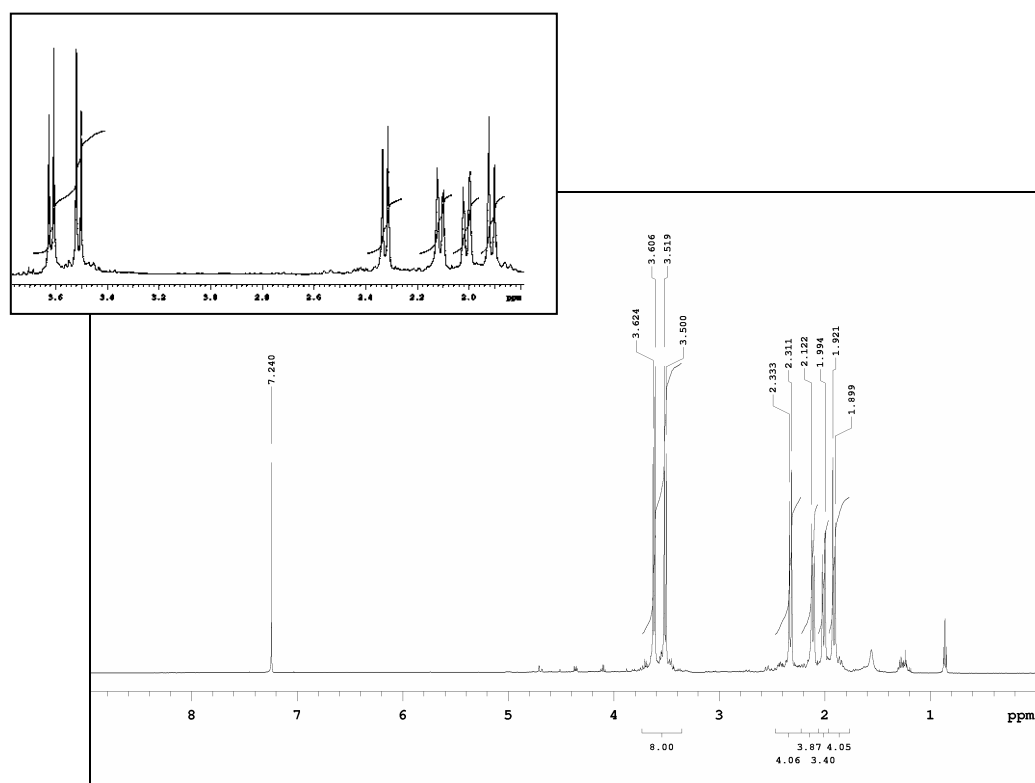


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H de **220**.

El espectro COSY ^1H - ^1H permite asignar las señales doblete correspondientes a los protones 3(9,14,16)- H_β y 6(12,13,15)- H_β , sin poder diferenciar de momento los dos grupos de protones. Las otras dos señales doblete corresponden a los protones diastereotópicos de los grupos CH_2O .

El espectros de RMN de ^{13}C muestra 6 señales, 3 corresponden a carbonos metilénicos y 3 a carbonos cuaternarios (DEPT). Una de las señales de carbono cuaternario (δ 59.9 ppm) muestra una intensidad sensiblemente doble que las otras dos y debe corresponder a C4(5,10,11).

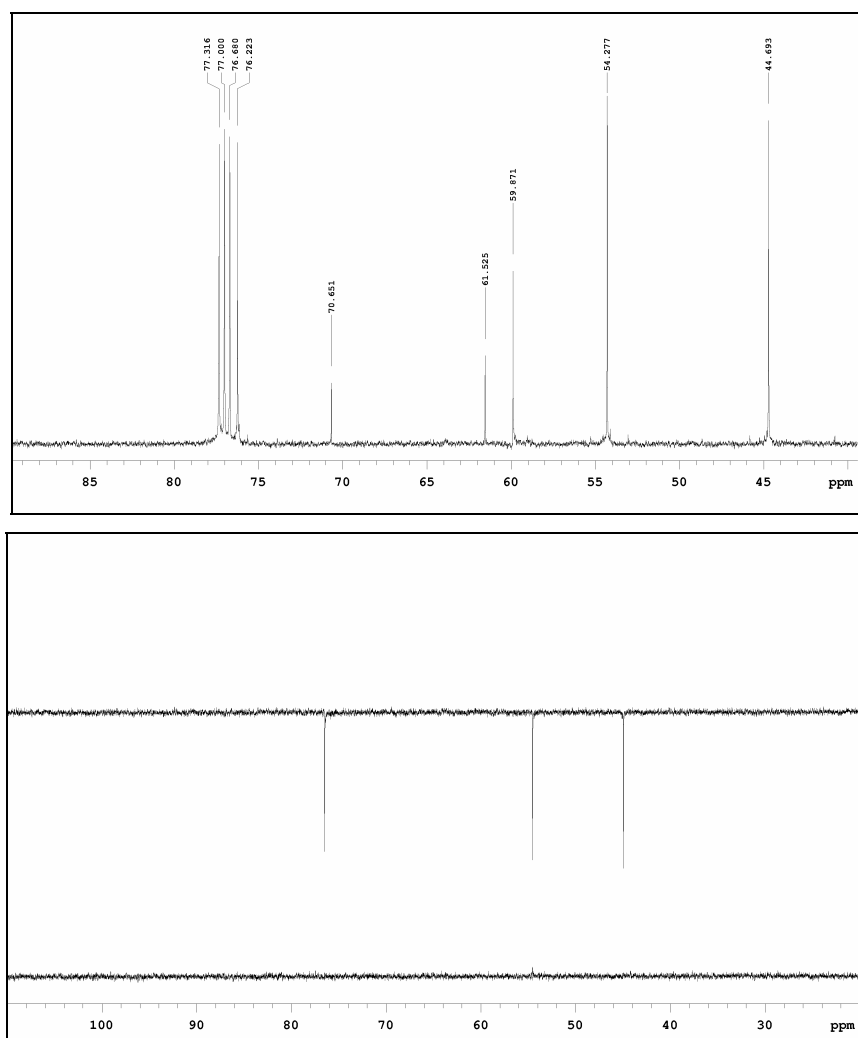


Figura 44. Espectros de RMN de ^{13}C y secuencia DEPT de **220**.

El espectro de heterocorrelación ^1H - ^{13}C a un enlace (HSQC) permite establecer que la pareja de protones que aparece a δ 1.91 y 2.01 ppm están unidos al carbono a δ 44.7 ppm, la pareja de protones a 2.11 y 2.32 ppm están unidos al carbono a δ 54.3 ppm y la pareja de protones a 3.51 y 3.61 ppm está unida al carbono a δ 76.2 ppm. Este último debe ser C4(5,10,11)- CH_2 .

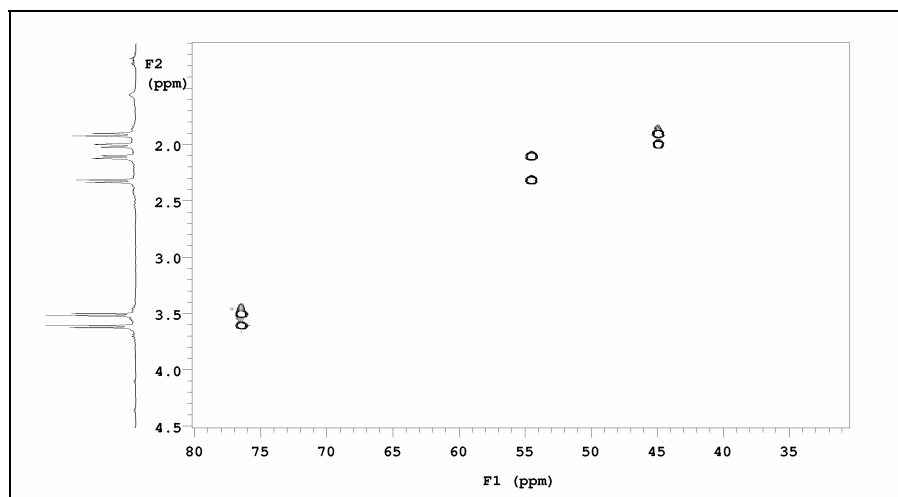


Figura 45. Espectro de heterocorrelación de ^1H - ^{13}C a un enlace HSQC de **220**.

El espectro de heterocorrelación ^1H - ^{13}C a larga distancia (HMBC $J = 8$ Hz) permite asignar los carbonos cuaternarios y diferenciar el resto de carbonos metilénicos. Teniendo en cuenta que en este tipo de experimento, las señales cruzadas más intensas tienen lugar entre átomos separados por tres enlaces, la observación de un carbono cuaternario a δ 70.7 ppm que muestra una señal cruzada intensa sólo con una de las parejas de protones metilénicos de la subunidad tricíclica (δ 2.11 y 2.32 ppm), permite asignar este carbono como C2(8) y los protones a δ 2.11 y 2.32 ppm a 6(12,13,15)- H_α y 6(12,13,15)- H_β , respectivamente. En consecuencia, los protones que aparecen a δ 1.91 y 2.01 ppm deben corresponder a 3(9,14,16)- H_β y 3(9,14,16)- H_α , respectivamente. La observación de una señal cruzada entre los protones metilénicos a δ 3.51 y 3.61 ppm (CH_2O) y el carbono cuaternario a δ 59.9 ppm, unido a la no existencia de señal cruzada entre dichos protones metilénicos y el C cuaternario a δ 61.5 ppm permite asignar inequívocamente la señal a δ 61.5 ppm a C1(7). Así mismo, permite confirmar la asignación efectuada previamente de C4(5,10,11) a δ 59.9 ppm, en base a la mayor intensidad de esta señal que corresponde a 4 carbonos.

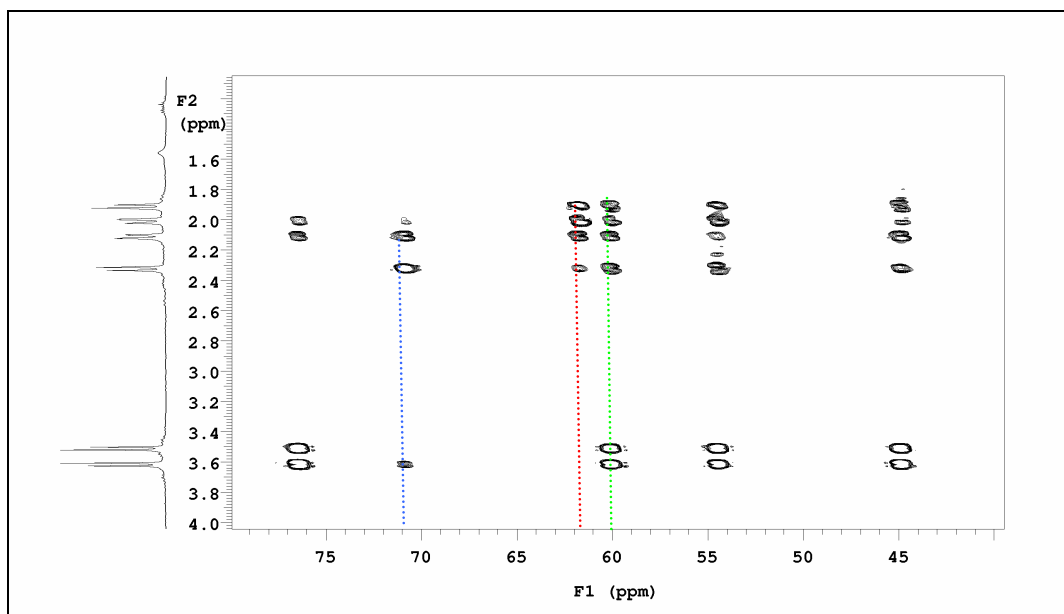
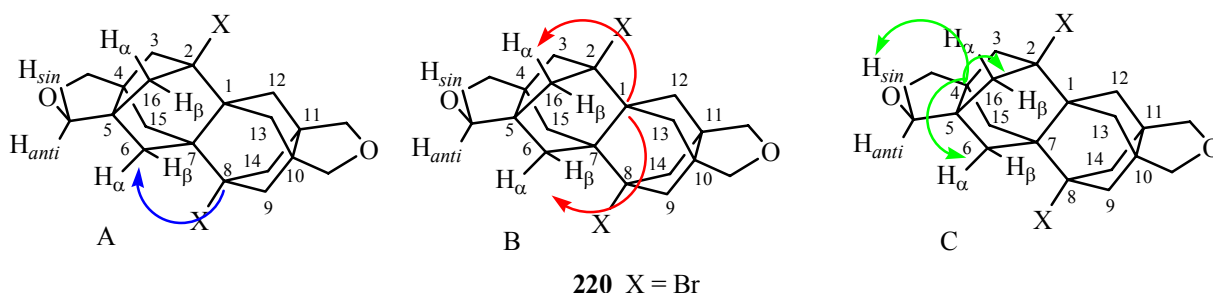


Figura 46. Espectro de heterocorrelación ^1H - ^{13}C a larga distancia (HMBC, $J = 8 \text{ Hz}$) de **220**.

El espectro NOESY confirma la asignación de las parejas de protones 3(9,14,16)- H_2 y 6(12,13,15)- H_2 y permite diferenciar los protones C4(5,10,11)- CH_{sin} y C4(5,10,11)- CH_{anti} . Los protones 3(9,14,16)- H_α (δ 2.01 ppm) muestran una señal cruzada con el metileno a δ 3.61 ppm que se asigna como C4(5,10,11)- CH_{sin} . Por otro lado, los protones 6(12,13,15)- H_α (δ 2.11 ppm) muestran una señal cruzada con el metileno a δ 3.51 ppm que se asigna como C4(5,10,11)- CH_{anti} . Por su parte, los protones 3(9,14,16)- H_β y 6(12,13,15)- H_β muestran una señal cruzada entre ellos confirmando la asignación efectuada previamente.

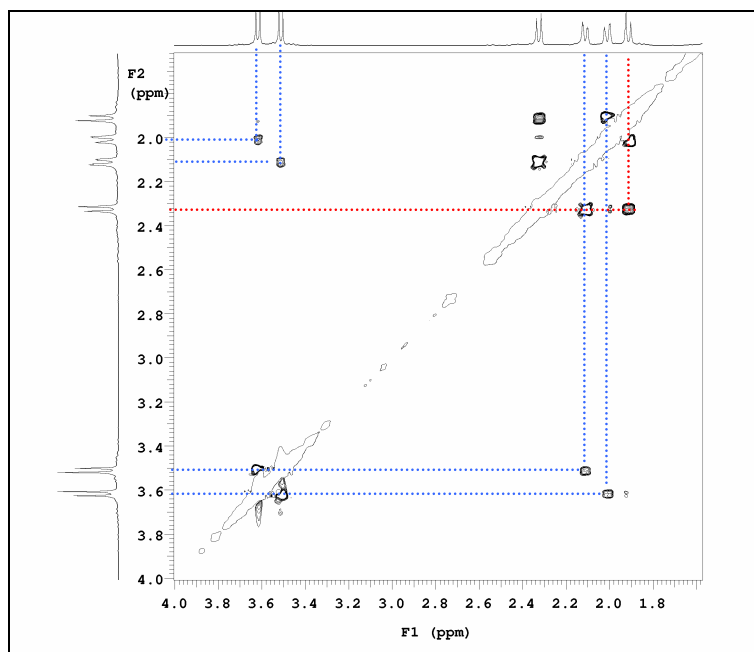
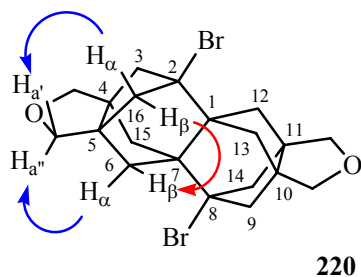
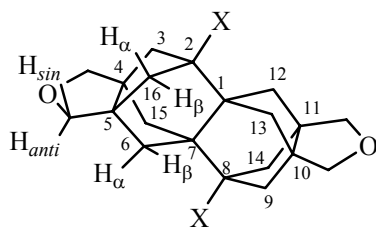


Figura 47. Espectro NOESY ^1H - ^1H de **220**.

La asignación de **219** se realizó de forma muy similar. En la siguiente tabla, se muestran los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento para **220** y **219**.



	Señal	220, X = Br		219, X = I	
		δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
H	3(9,14,16)-H β	1.91	11.5	1.96	11.0
	3(9,14,16)-H α	2.01	11.5, 2.0	1.92	11.0
	6(12,13,15)-H α	2.11	11.5, 2.0	2.22	11.0
	6(12,13,15)-H β	2.32	11.5	2.46	11.0
	C4(5,10,11)- CH $_{anti}$	3.51	9.5	3.52	9.5
	C4(5,10,11)- CH $_{sin}$	3.61	9.5	3.61	9.5
C	CH $_2$ -O	76.2		75.9	
	C4(5,10,11)	59.9		61.6	
	C6(12,13,15)	54.3		57.7	
	C1(7)	61.5		61.5	
	C2(8)	70.7		55.6	
	C3(9,14,16)	44.7		47.6	

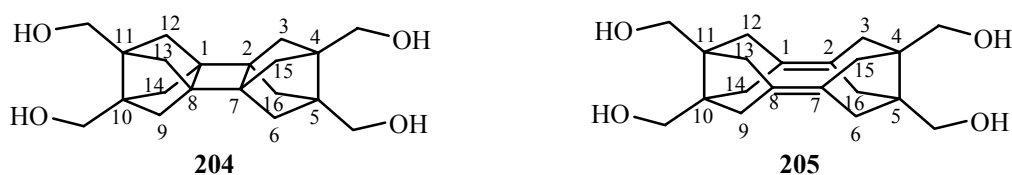
Tabla 20. Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento en RMN de ^1H y ^{13}C observados para **219** y **220**.

5.5. Asignación espectroscópica de 204 y 205.

Los compuestos **204** y **205**, en promedio de las diferentes conformaciones de los grupos hidroximetilo, pertenecen al grupo de simetría D_{2h} , al igual que los compuestos **181** y **218** comentados anteriormente, por lo que la asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C no planteó problemas.

Así, el espectro de RMN de ^1H de **204** presenta un sistema AB (δ 1.48 y 1.68 ppm, $J = 7.2$ Hz) que se asigna a los protones metilénicos de las subunidades tricíclicas. Un doblete a δ 3.62 ppm ($J = 4.7$ Hz) que se asigna a los protones metilénicos de los grupos hidroximetilo y un triplete a δ 4.78 ppm ($J = 4.7$ Hz) que se asigna a los protones hidroxílicos. La asignación del espectro de RMN de ^{13}C de **204** es obvia.

De manera análoga, se lleva a cabo la asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del dieno **205**. En la Tabla 21 se recogen los datos de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos **204** y **205**. La única característica destacable de los espectros de RMN de ^1H de estos compuestos es la constante de acoplamiento geminal de los protones metilénicos anulares que en el compuesto **204**, que contiene dos subunidades de bisnoradamantano vale 7.2 Hz, mientras que en el dieno **205**, menos tensionado, la constante de acoplamiento correspondiente vale 12.3 Hz.



Señal		204		205	
		δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
H	3(6,9,12,13,14,15,16)-H $_{\alpha}$	1.47*	7.2	2.10*	12.2
	3(6,9,12,13,14,15,16)-H $_{\beta}$	1.67*	7.2	2.29*	12.2
	<u>CH</u> ₂ OH	3.61	4.7	3.48	5.1
	CH ₂ <u>O</u> H	4.78	4.7	5.08	5.1
C	CH ₂ OH	57.8		65.3	
	C4(5,10,11)	50.4		47.7	
	C3(6,9,12,13,14,15,16)	61.6		42.9	
	C1(2,7,8)	49.6		130.3	

(*) Valores intercambiables.

Tabla 21. Datos significativos en RMN de ^1H y ^{13}C de **204** y **205**.

5.6. Asignación espectroscópica de los compuestos 136 y 180.

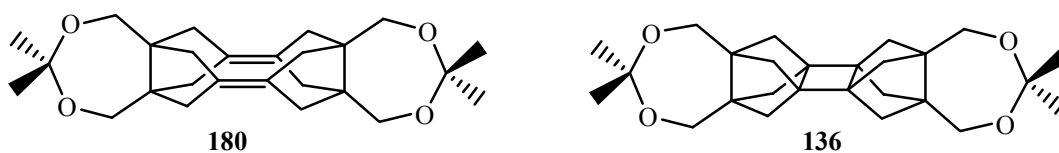


Figura 48.

Los compuestos **136** y **180** al igual que **204** y **205**, en promedio de las diferentes conformaciones, pertenecen al grupo de simetría puntual D_{2h} . La elevada simetría se traduce en un número reducido de señales en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C . Así el espectro de RMN de ^1H (300 MHz) de **136** presenta un singulete a δ 1.43 ppm correspondiente a 12 H de los cuatro grupos metilo, otro singulete a δ 1.69 ppm correspondiente a los 16 H de los ocho grupos metileno de las subunidades bisnoradamantánicas y un singulete a δ 3.83 ppm que corresponde a los 8 H de los cuatro grupos CH_2O . Por su parte, el espectro de RMN de ^{13}C de **136** presenta una señal a δ 51.1 ppm correspondiente a los carbonos metilénicos C3(6,9,12,13,14,15,16), otro metileno a δ 64.2 ppm correspondiente a los grupos CH_2O , una señal a δ 101.4 ppm que debe corresponder a los C cuaternarios de los grupos isopropilideno, dos señales a δ 50.8 y 58.2 ppm correspondientes a los carbonos cuaternarios C1(2,7,8) y C4(5,10,11) y una señal ancha de pequeña intensidad a δ 24.7 ppm que debe corresponder a los carbonos metílicos de los grupos isopropilideno. La pequeña intensidad de esta señal y su anchura, pueden ser consecuencia de un equilibrio lento en la escala de tiempo de RMN de ^{13}C entre los diferentes conformeros que pueden existir para este compuesto. En este caso, no se han efectuado los espectros COSY, NOESY, HSQC y HMBC.

Por lo que respecta al dieno **180** la situación fue similar a **136**. En el espectro de RMN de ^1H (500 MHz) de **180** se observa un singulete a δ 1.46 ppm correspondiente a 12 H de los cuatro grupos metilo, un sistema AB ancho centrado a δ 2.28 ppm correspondiente a los protones 3(6,9,12,13,14,15,16)- H_2 y un singulete ancho a δ 3.65 ppm que corresponde a los 8 H de los cuatro grupos CH_2O . Por su parte, el espectro de RMN de ^{13}C de **180** presenta una señal ancha a δ 42.6 ppm correspondiente a los carbonos metilénicos C3(6,9,12,13,14,15,16) (HSQC), otra señal a δ 67.8 ppm correspondiente a los grupos CH_2O (HSQC), una señal a δ 101.1 ppm que debe corresponder a los C cuaternarios de los grupos isopropilideno (HSQC), otra señal a δ 131.3 ppm que debe corresponder a C1(2,7,8) y otra señal a δ 48.8 ppm correspondiente a los carbonos C4(5,10,11). En este caso, no se observa la señal de los grupos metilo ni en el espectro de RMN de ^{13}C ni en el espectro DEPT. Tampoco en el espectro de heterocorrelación ^1H - ^{13}C (HSQC) a 25 °C se observó la señal cruzada entre la señal a δ 1.46 ppm y la señal de los carbonos correspondientes.

Para este compuesto, se registraron espectros de RMN de ^1H a diferentes temperaturas, los cuales se recogen en la siguiente figura:

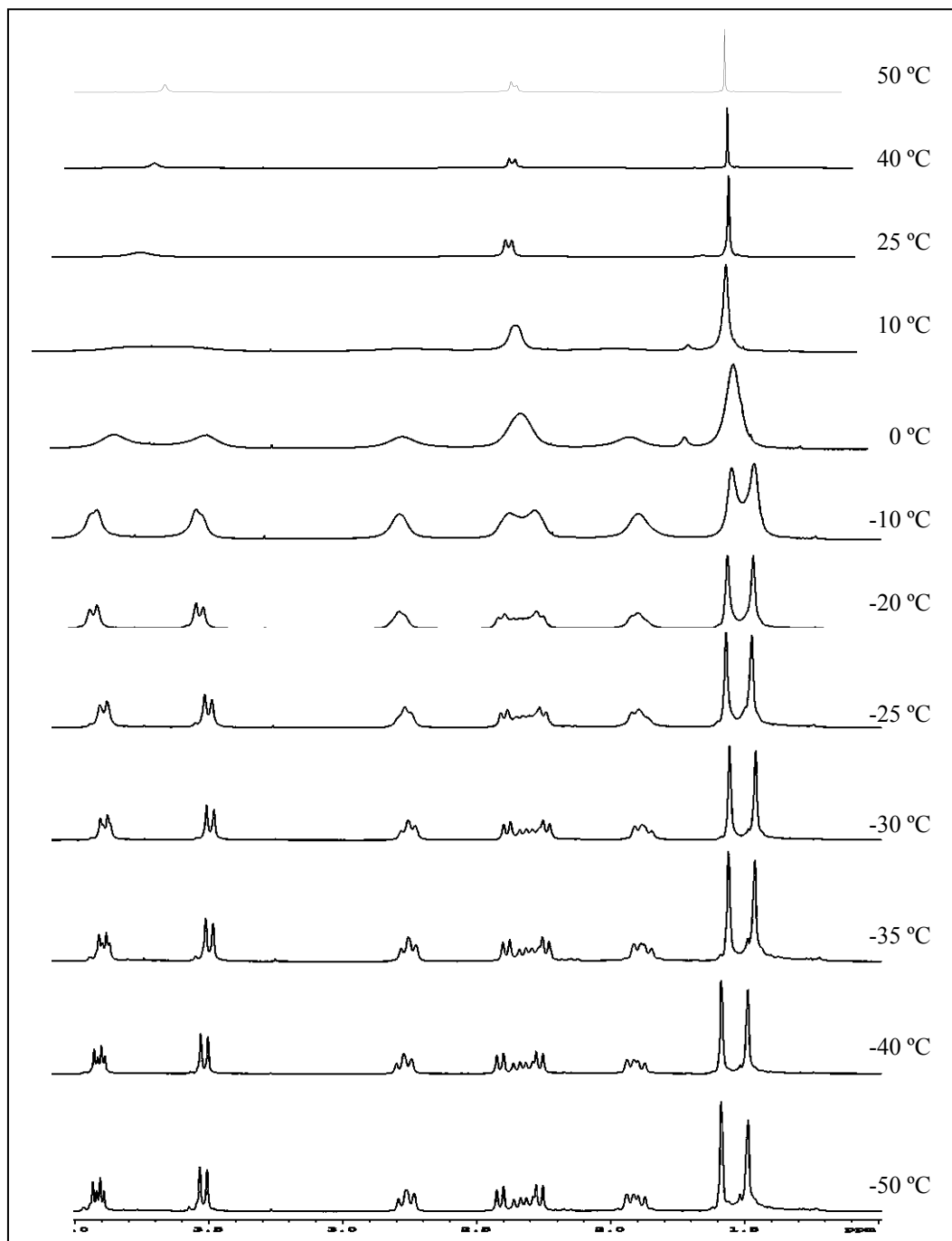


Figura 49. Espectros de RMN de ^1H (500 MHz) de **180** a diferentes temperaturas.

Los espectros registrados a 40 y 50 °C son muy similares al espectro registrado a 25 °C, si bien se observan señales cada vez más agudas con el aumento de la temperatura. Sin embargo,

en los espectros registrados a temperaturas entre 10 y $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ se observan cambios muy importantes que se inician con el ensanchamiento de señales a $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el desdoblamiento progresivo de diversas señales a partir de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ para llegar a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a un espectro que puede interpretarse como el espectro suma de dos conforméromos mayoritarios de este compuesto. El estudio conformacional de **180** que se ha descrito en el capítulo 4 mostró que los dos conforméromos preferentes del mismo presentan los dos anillos de 1,3-dioxepano en *silla* y disposiciones relativas *anti* y *sin*, respectivamente (Figura 50).

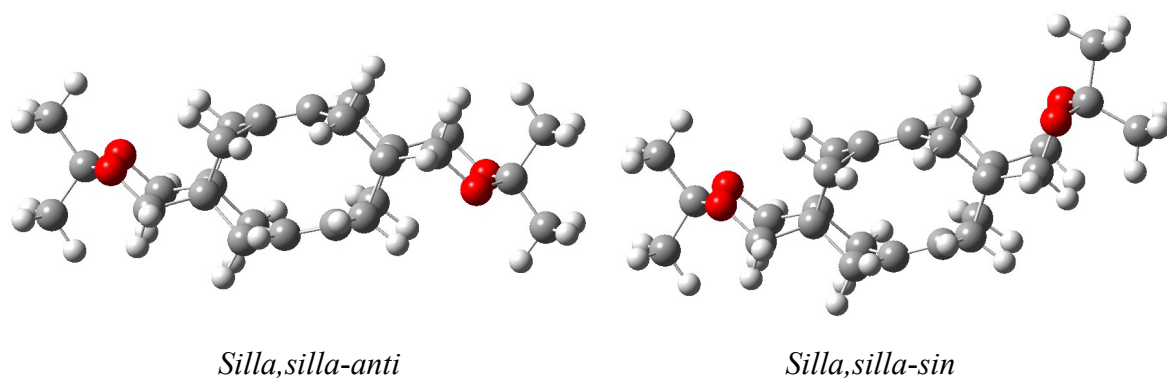


Figura 50.

El conforméromero *anti* tiene simetría C_{2h} y puede presentar dos tipos de grupos metilo, un tipo de grupos CH_2O con protones diastereotópicos y dos tipos de metilenos alílicos con protones diastereotópicos. Por su parte, el conforméromero *sin* tiene simetría C_{2v} y puede presentar dos tipos de grupos metilo, un tipo de grupos CH_2O con protones diastereotópicos y dos tipos de metilenos alílicos con protones diastereotópicos. Las señales de uno y otro conforméromero no tienen porqué coincidir.

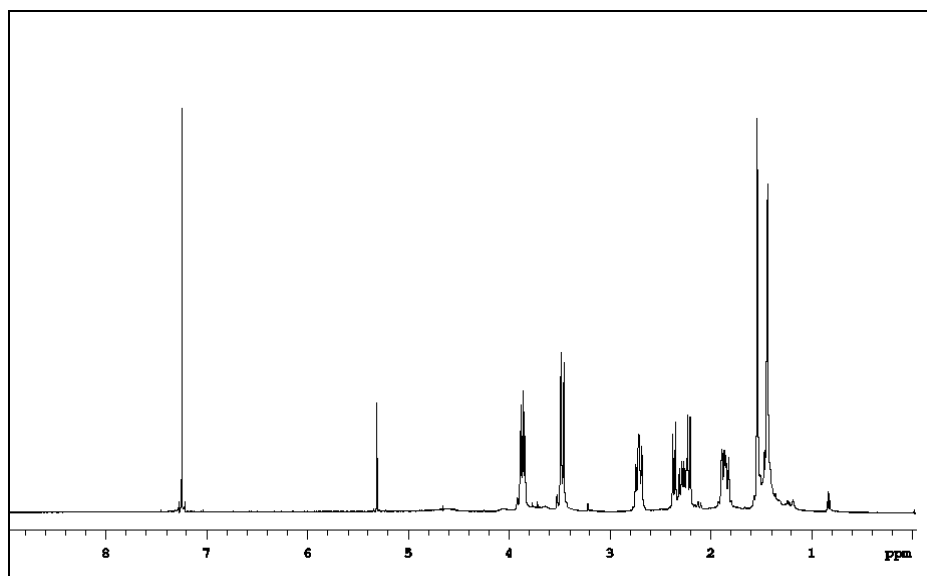


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) de **180** a $-50\text{ }^\circ\text{C}$.

En la práctica, el espectro de RMN de ^1H de **180** (500 MHz, $-50\text{ }^\circ\text{C}$) muestra las siguientes señales: δ 1.48 (s), 1.59 (s), 1.88 (d, $J = 12.5\text{ Hz}$), 1.93 (d, $J = 13.0\text{ Hz}$), 2.26 (d, $J = 12.5\text{ Hz}$), 2.30 (d, $J = 12.5\text{ Hz}$), 2.35 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$), 2.41 (d, $J = 12.5\text{ Hz}$), 2.75 (d, $J = 15.0\text{ Hz}$), 2.78 (d, $J = 14.5\text{ Hz}$), 3.52 (d, $J = 13.5\text{ Hz}$), 3.91 (d, $J = 13.5\text{ Hz}$), 3.92 (d, $J = 13.5\text{ Hz}$). Las señales a δ 1.48 y 1.59 ppm corresponden a dos grupos metilo. Parece razonable pensar que dado el entorno de los grupos metilo en uno y otro conformero, éstos presenten desplazamientos químicos similares. En cambio, se observan los 8 dobletes esperables para los protones alílicos de los dos conformeros. Además, se observa una situación intermedia en el caso de los protones de los grupos CH_2O , observándose únicamente tres señales doblete, una de ellas con una intensidad sensiblemente igual a la suma de las otras dos. Hay que indicar que la abundancia relativa de los dos conformeros es similar. El espectro HSQC de **180** a $0\text{ }^\circ\text{C}$ mostró señales cruzadas entre la señal a δ 1.49 ppm (CH_3) y dos señales de carbono a aprox. 20 y 32 ppm que deben corresponder a dos grupos metilo diastereotópicos que ya se observan diferenciadamente en el espectro de RMN de ^{13}C .

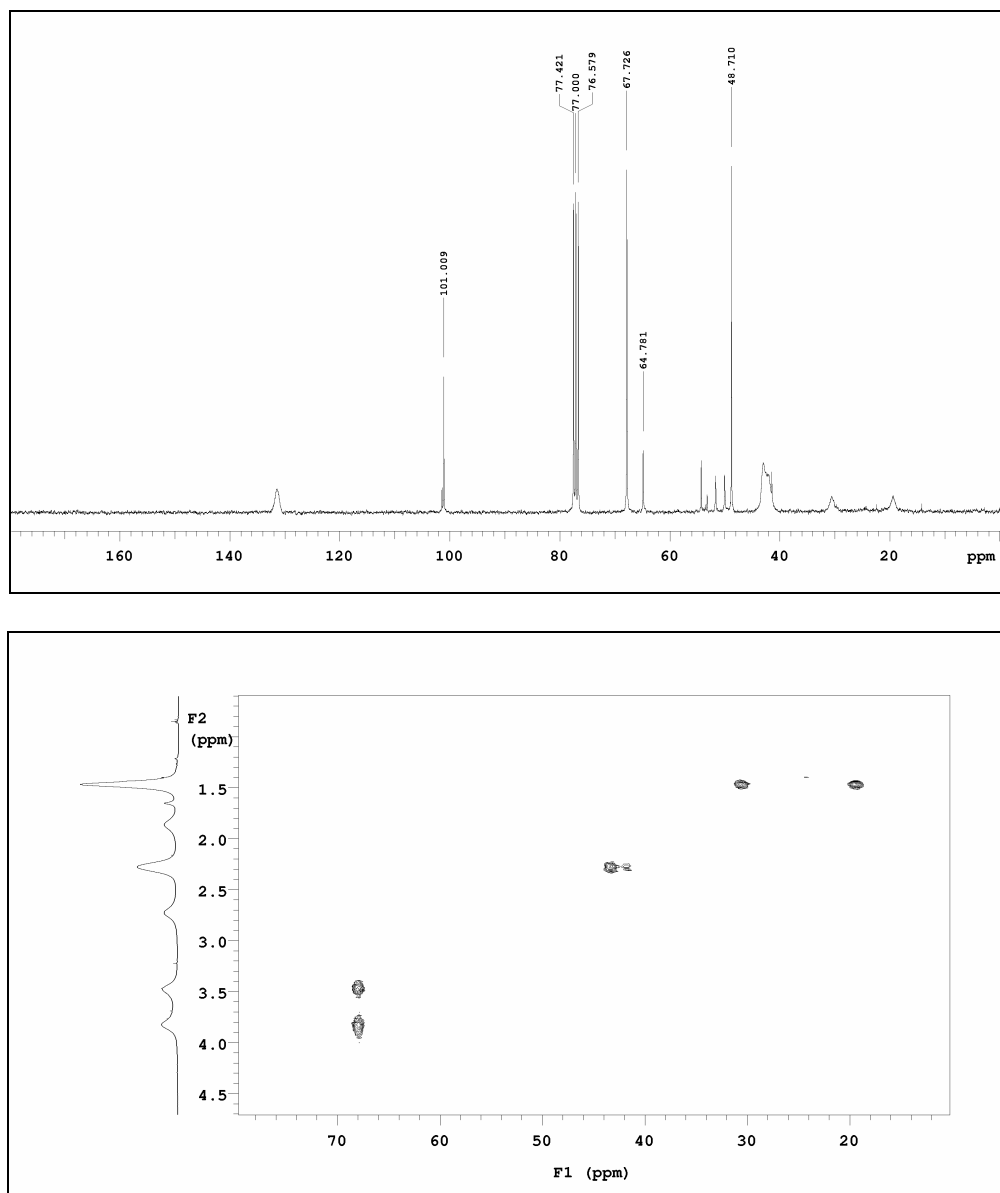
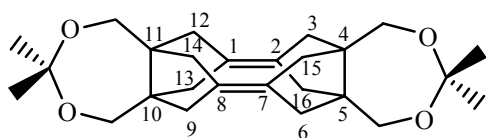
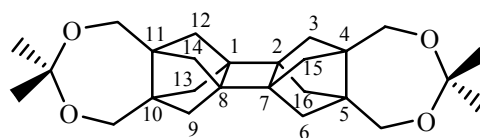


Figura 52. Espectros de RMN de ^{13}C y heterocorrelación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (HSQC) a 0 °C de **180**.

En la Tabla 22 se recogen datos significativos de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos **136** y **180**.



180



136

	Señal	180	136
H	Me	1.46	1.43
	3(6,9,12,13,14,15,16)-H	2.28	1.69
	CH₂O	3.65	3.83
C	Me	20 y 30	24.7
	O-C(CH₃)₂-O	101.1	101.4
	CH₂O	67.8	64.2
	C4(5,10,11)	48.8	58.2*
	C3(6,9,12,13,14,15,16)	42.6	51.1
	C1(2,7,8)	131.3	50.8*

(*) Valores intercambiables.

Tabla 22. Datos significativos de RMN de ^1H y ^{13}C de **180** y **136**.

Parte Experimental

Datos generales

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se han realizado en los Serveis Científico-Tècnics de la Universidad de Barcelona. Los espectros de RMN de ^1H han sido registrados en un espectrómetro Varian Gemini-200 (200 MHz), Varian Gemini-300 (300 MHz), Varian Mercury-400 (400 MHz), Bruker DMX-500 (500 MHz) y Varian VXR-500 MHz (500 MHz). Los espectros de RMN de ^{13}C se han registrado en un espectrómetro Varian Gemini-200 (50.3 MHz), Varian Gemini-300 (75.4 MHz) o en un Varian Mercury-400 (100.6 MHz). Los espectros de homocorrelación ^1H - ^1H (COSY y NOESY) y heterocorrelación ^1H - ^{13}C a un enlace y a larga distancia (secuencias gHSQC y gHMBC respectivamente) se han registrado en los espectrómetros Varian Mercury-400, Bruker DMX-500 o Varian VXR-500 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en valores de δ en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento en Hertz (Hz). Las abreviaturas utilizadas son: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; m, multiplete; y combinaciones de éstas.

Los puntos de fusión se han determinado en tubos capilares abiertos con un aparato Gallenkamp modelo MFB 595010M.

Los espectros de infrarrojo (IR) se han registrado en los espectrofotómetros FTIR Perkin Elmer modelo 1600 o un Perkin Elmer Spectrum RX I. Las frecuencias se dan en cm^{-1} .

Los espectros de UV se han registrado en un espectrómetro UV/VIS Perkin Elmer Spectrometer Lambda 2.

Los análisis de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG/EM) se han realizado en un espectrómetro Hewlett-Packard HP-5988A equipado con una columna capilar Hewlett-Packard HP-5 (30m \times 0.25mm) con fase estacionaria de fenilmetilsilicona (5% difenil – 95% dimetilpolisiloxano), utilizando las siguientes condiciones: temperatura inicial de 100 $^{\circ}\text{C}$ (2 min), un gradiente de 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ hasta 250 $^{\circ}\text{C}$, después isotérmico y una temperatura de la fuente de 250 $^{\circ}\text{C}$. *Solvent Delay* (SD) de 4 minutos y una presión de 10 psi. En los casos que se ha realizado cromatografía de gases, se indica el tiempo de retención para cada compuesto.

Los espectros de masas de muestras no volátiles se han efectuado por introducción directa en el mismo equipo. La ionización de las muestras se ha realizado en la mayoría de los casos por impacto electrónico (IE). Se indica la técnica de ionización y los fragmentos más significativos.

Los espectros de masas de alta resolución se han realizado en la Unidad de Espectrometría de Masas de la Universidade de Santiago de Compostela, utilizando un espectrómetro Micromass de Autospec.

Los análisis elementales se han realizado con un analizador Carlo Erba modelo 1106 en el Servei de Microanàlisi del IIQAB (CSIC) de Barcelona.

Los análisis de R-X se han realizado en los Serveis Científic-Tècnics de la Universidad de Barcelona, utilizando un difractómetro MNAR345 o un Enraf-Nonius CAD4.

Los análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se han realizado en un Calorímetro Mettler Toledo DSC822e en el Institut Català d'Investigació Química (ICIQ, Tarragona).

La eliminación de agua de las sales sintetizadas en esta Tesis, se ha realizado mediante la utilización de un liofilizador modelo Telstar Cryodos-50.

Para la cromatografía en columna se ha utilizado gel de sílice 60 AC (35-70 μ M, SDS, ref 2000027 o 70-200 μ M, SDS, ref 2100027) y para la cromatografía en capa fina (CCF) se han utilizado cromatofolios de gel de sílice 60 F₂₅₄ Merck, localizando los productos mediante luz ultravioleta, o por revelado con disolución acuosa al 10% de permanganato potásico o atmósfera de yodo.

La purificación de los disolventes utilizados se ha realizado siguiendo métodos descritos en la bibliografía.⁹⁷

⁹⁷ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 4ª Edición, Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.

Los cálculos de DFT (*Density Functional Theory*) efectuados en esta Tesis Doctoral se han realizado con un ordenador Pentium IV (1 GHz) y un ordenador Compaq Alfa Server HPC320 del CESCO (Centre de Supercomputació de Catalunya) utilizando los programas Gaussian W03 (revisión B.02) y Gaussian 98 (revisión A.9), respectivamente.⁹⁸

Para visualizar los resultados de los cálculos teóricos se utilizó el programa PC Model 8.00.1.⁹⁹

El nombre sistemático de los compuestos policíclicos preparados en esta Tesis Doctoral se han establecido con la ayuda del programa POLCYC,¹⁰⁰ desarrollado por el Dr. Ch. Rücker de la Universidad de Freiburg (Alemania), utilizando una versión adaptada a PC por el Dr. Francesc Pérez.

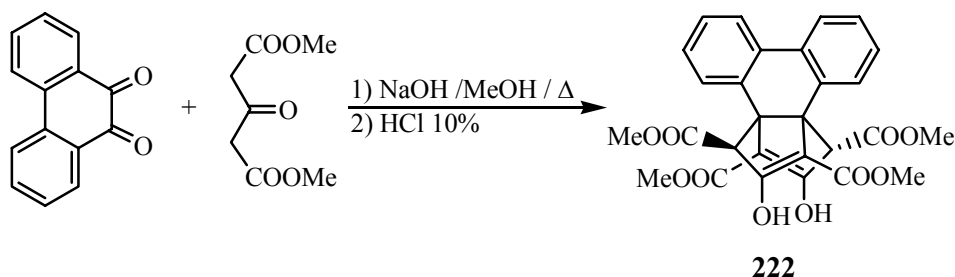
⁹⁸ a) Versión 98: Gaussian 98, Revisión A.9, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, T. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Peterson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian Inc., Pittsburgh, 1998.

b) Versión GW03: Gaussian 03, Revision B.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

⁹⁹ PC Model for windows 8.00.1. Serena software.

¹⁰⁰ G. Rücker, Ch. Rücker, *Chimia* **1990**, *44*, 116-120.

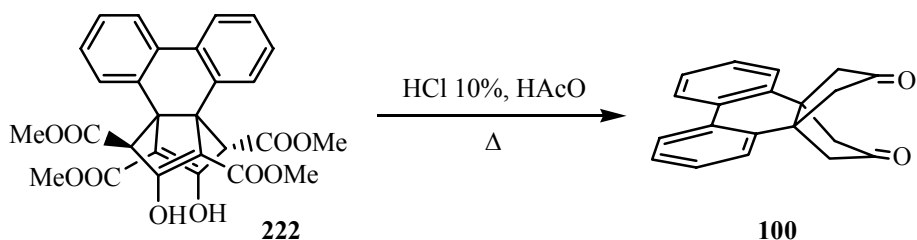
- Obtención de 1,5-(2,2'-bifenilen)-3,7-dihidroxi-cis-biciclo[3.3.0]octa-2,6-dieno-2,4-*exo*,6,8-*exo*-tetracarboxilato de tetrametilo, **222**.^{29c, 101}



En un reactor de 2 L de capacidad equipado con agitación mecánica y refrigerante de reflujo, se disolvió NaOH (20.6 g, 98% de riqueza, 505 mmol) en metanol (1.5 L). A continuación se añadió acetondicarboxilato de dimetilo (45.4 g, 97% de riqueza, 253 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C (temperatura del baño de silicona). Después se añadió fenantrenoquinona (21.91 g, 95% de riqueza, 100 mmol) y se dejó reaccionar durante 48 h a 70 °C con agitación vigorosa (700 rpm). La suspensión resultante se dejó atemperar manteniendo la agitación y el precipitado formado se filtró a vacío lavando el sólido con metanol frío. El sólido obtenido se disolvió en agua (200 mL) y se acidificó con HCl 10% (36 mL) hasta pH ~ 2. El precipitado formado se filtró a vacío y se secó en un desecador a presión reducida en presencia de P₂O₅ obteniendo 19.34 g de **222**. Las aguas metanólicas del primer filtrado se evaporaron a sequedad y el sólido resultante se disolvió en agua (800 mL) acidificando la disolución con HCl 10% (135 mL) hasta pH ~ 2. La espuma formada se iba deshaciendo por adición de acetona (gotas). El precipitado formado se filtró a vacío, lavando con agua (100 mL) y acetona (200 mL), y se secó en un desecador a presión reducida en presencia de P₂O₅ proporcionando 8.77 g más de **222** (54% de rendimiento global) los datos espectroscópicos del cual coinciden con los descritos en la bibliografía.

¹⁰¹ a) G. G. Kubiak, J. M. Cook, U. Weiss, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2163-2166. b) S. G. Van Ornum, J. Li, G. G. Kubiak, J. M. Cook, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3471-3478.

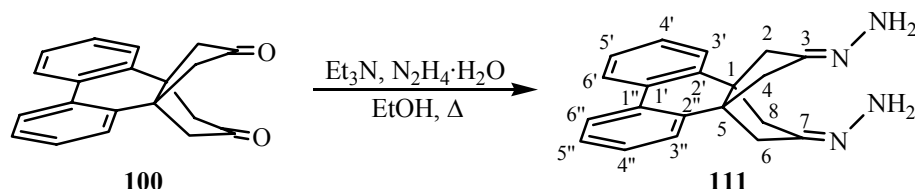
- Obtención de 1,5-(2,2'-bifenilén)-*cis*-biciclo[3.3.0]octano-3,7-diona, **100**.¹⁰²



En un matraz de 2 L de capacidad equipado con agitación magnética y refrigerante de reflujo, se preparó una suspensión del tetraester **222** (27.50 g, 52.83 mmol) en ácido acético glacial (590 mL) y HCl 10% (190 mL). La suspensión se calentó a reflujo y se dejó reaccionar durante 7 h a esta temperatura. La disolución resultante se dejó atemperar toda la noche y a la suspensión formada se le añadió hielo picado (650 g) enfriando externamente con baño de hielo. Una vez fundido el hielo añadido, se filtró a vacío el precipitado formado, lavando con agua fría hasta desaparición del olor a ácido acético. El sólido obtenido se secó en un desecador a presión reducida en presencia de P₂O₅ y KOH, obteniendo 14.40 g de la dicetona **100** pura (94.5 % de rendimiento), los datos espectroscópicos de la cual, coinciden con los descritos en la literatura.

¹⁰² P. Camps, M. A. Estiarte, S. Vázquez, F. Pérez, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1287-1297.

- **Obtención de 1,5-(2,2'-bifenilén)-*cis*-biciclo[3.3.0]octano-3,7-diona bishidrazona, **111**.**³⁴



En un matraz de 3 bocas de 1 L de capacidad equipado con agitación magnética y atmósfera inerte, se preparó una suspensión de la dicetona **100** (19.8 g, 68.6 mmol) en etanol absoluto (297 mL). Bajo atmósfera inerte se añadieron consecutivamente trietilamina (154 mL, 1.1 mol) e hidrazina monohidrato (35.4 mL, 715 mmol) y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 3 h. La suspensión resultante se dejó atemperar y se filtró a vacío lavando con etanol frío, obteniendo la bishidrazona **111** como sólido blanquinoso (18.9 g). Las aguas del filtrado se evaporaron a la mitad de volumen y se enfriaron a 4 °C toda la noche. El precipitado formado se filtró a vacío lavando con etanol frío obteniendo 1.88 g más de producto (rendimiento global de 95.5%).

La muestra analítica se obtuvo por cristalización de cloroformo y resultó ser muy mayoritariamente el estereoisómero *sin* indicado.

Datos analíticos y espectroscópicos de **111**:

Punto de fusión: 203.9 – 204.7 °C (desc.)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.62 [dd, J = 17.8 Hz, J' = 1.8 Hz, 2 H, 2(8)-H_{endo}], 2.71 [dd, J = 17.0 Hz, J' = 1.8 Hz, 2 H, 4(6)-H_{endo}], 2.77 [dd, J = 17.8 Hz, J' = 1.6 Hz, 2 H, 2(8)-H_{exo}], 2.94 [dd, J = 17.0 Hz, J' = 1.6 Hz, 2 H, 4(6)-H_{exo}], 4.80 (señal ancha, 4 H, NH₂), 7.29 – 7.35 (señal compleja, 4 H, 4'-H, 4''-H, 5'-H y 5''-H), 7.41 – 7.44 (m, 1 H, 3'-H), 7.45-7.48 (m, 1 H, 3''-H), 7.86 – 7.91 (m, 2 H, 6'-H y 6''-H).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 39.7 [CH_2 , C2(8)], 44.4 [CH_2 , C4(6)], 52.0 (C, C5), 52.6 (C, C1), 124.06 (CH, C6"), 124.13 (CH, C6'), 127.2 (CH, C3'), 127.4 (CH, C3"), 127.54 (CH), 127.57 (CH), 128.3 (CH) y 128.5 (CH) (C4', C4", C5', C5"), 131.2 (2 C, C1' y C1"), 136.9 (C, C2"), 137.7 (C, C2'), 155.8 (C, C=N)

IR (KBr) ν : 3361, 3304, 3175, 3138, 3064, 2957, 2897, 1654, 1489, 1447, 1418, 1226, 1068, 864, 755, 734, 692, 618 cm^{-1} .

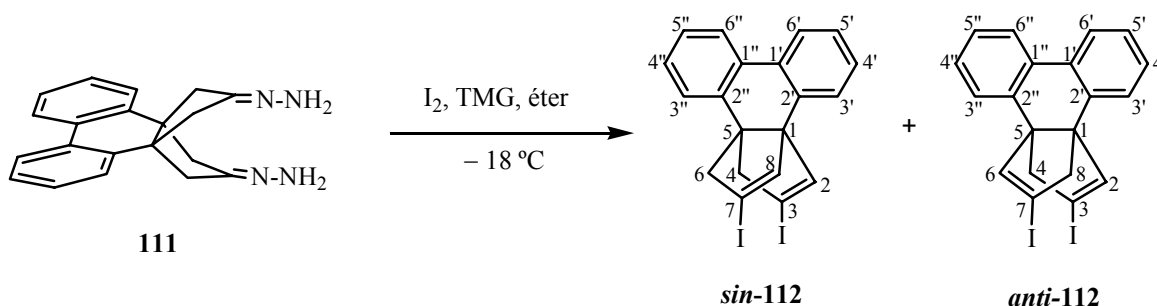
EM (IE):

m/z (%): 317 (13), 316 (M^+ , 47), 300 [$(\text{M} - \text{NH}_2)^+$, 8], 286 (24), 285 (100), 247 (53), 246 (33), 245 (80), 244 (23), 231 (19), 230 (70), 229 (34), 228 (39), 227 (18), 218 (15), 217 (61), 216 (40), 215 (40), 203 (39), 202 (40).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4$ (316.41)	C	75.92 %	H	6.37 %	N	17.71 %
Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ (320.91)	C	74.86 %	H	6.44 %	N	17.46 %
Encontrado	C	74.92 %	H	6.32 %	N	17.50 %

- Obtención de una mezcla de 1,5-(2,2'-bifenilen)-3,7-diyodo-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,6-dieno, *anti*-112 y 1,5-(2,2'-bifenilen)-3,7-diyodo-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,7-dieno, *sin*-112.



En un matraz de 3 bocas de 2 L de capacidad equipado con agitación magnética, termómetro interno de baja temperatura, sistema de adición de sólidos en atmósfera inerte, salida de gases y atmósfera inerte, se preparó una suspensión de la bishidrazona **111** (18.0 g, 56.9 mmol) en éter anhidro (900 mL) a la cual se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG) (108 mL, 99% de pureza, 852 mmol). Se enfrió la mezcla a $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió en pequeñas porciones yodo sólido (87.0 g, 342 mmol) durante 50 minutos. Acabada la adición de yodo, se dejó reaccionar durante 15 minutos a $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ y luego se retiró el baño dejando que se atemperara la mezcla durante toda la noche (15 h). La mezcla resultante se trató con disolución acuosa de Na_2SO_3 al 10% ($5 \times 350\text{ mL}$) y salmuera ($2 \times 350\text{ mL}$). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida obteniendo una mezcla de *sin*-**112** y *anti*-**112** (en proporciones 43/47 por RMN de ^1H) como un sólido ligeramente amarillento (24.97 g). La mezcla se trituró con éter dietílico (150 mL) y el sólido se filtró obteniendo un residuo seco (18.12 g), mezcla de *sin*- y *anti*-**112**. Las aguas de lavado se evaporaron hasta aproximadamente 25 mL y el sólido formado se filtró, obteniendo más mezcla de *sin*- y *anti*-**112** (1.46 g, 68% de rendimiento global). La muestra analítica se obtuvo por cristalización de acetato de etilo/hexano, obteniendo el producto en forma de cristales blancos, como mezcla de *sin*- y *anti*-**112** en proporción aproximada 1:3 (RMN de ^1H).

Datos analíticos y espectroscópicos de la mezcla de *sin*- y *anti*-112:

Punto de fusión: 215 – 216 °C (acetato/hexano)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ:

Isómero *sin*:

3.11 [dd, J = 17.0 Hz, J' = 2.0 Hz, 2 H, 4(6)-H_{exo}], 3.14 [dd, J = 17.0 Hz, J' = 2.0 Hz, 2 H, 4(6)-H_{endo}], 6.27 (t, J = 2.0 Hz, 2 H, 2(8)-H), 7.18 – 7.32 [señal compleja, 6 H, 3'-H, 3''-H, 4'-H, 4''-H, 5'-H y 5''-H], 7.87 – 7.91 [señal compleja, 2 H, 6'-H y 6''-H].

Isómero *anti*:

2.84 [dd, J = 16.5 Hz, J' = 3.0 Hz, 2 H, 4(8)-H_{exo}], 3.01 [dd, J = 16.5 Hz, J' = 1.0 Hz, 2 H, 4(8)-H_{endo}], 6.42 (dd, J = 2 Hz, J' = 1.0 Hz, 2 H, 2(6)-H), 7.18 – 7.32 [señal compleja, 6 H, 3'(3'')-H, 4'(4'')-H y 5'(5'')-H], 7.87 – 7.91 [m, 2 H, 6'(6'')-H].

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ:

Isómero *sin*:

56.5 (C, C5), 60.5 [CH₂, C4(6)], 69.1 (C, C1), 92.9 [C, C3(7)], 122.9 (CH) y 123.4 (CH) (C6' y C6''), 127.1 (CH, solapado), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (CH) + otro solapado (C3', C3'', C4', C4'', C5' y C5''), 129.7 (C), 129.8 (C), (C1' y C1''), 134.3 (C, C2'), 139.5 (C, C2''), 143.2 [CH, C2(8)].

Isómero *anti*:

57.7 [CH₂, C4(8)], 61.5 [C, C1(5)], 93.2 [C, C3(7)], 123.5 [CH, C6'(6'')], 127.1 (CH), 127.5 (CH) y 128.4 (CH) [C3'(3''), C4'(4'') y C5'(5'')], 129.1 [C, C1'(1'')], 137.1 [CH, C2'(2'')], 146.3 [CH, C2(6)].

IR (KBr) ν: 3058, 2915, 1616, 1499, 1485, 1445, 1436, 1302, 1283, 1158, 1090, 1054, 995, 835, 801, 757, 730, 617, 554 (C-I st) cm⁻¹.

CG/EM (IE):

Isómero *sin*:

t_r = 36.41 min, m/z (%): 508 (M⁺, 3), 381 [(M – I)⁺, 17], 342 [(M – C₃H₃I)⁺, 6], 255 (27), 254 [(M – 2I)⁺, 100], 253 (18), 239 (14), 216 (16), 215 (75), 213 (20), 127 (12), 126 (17).

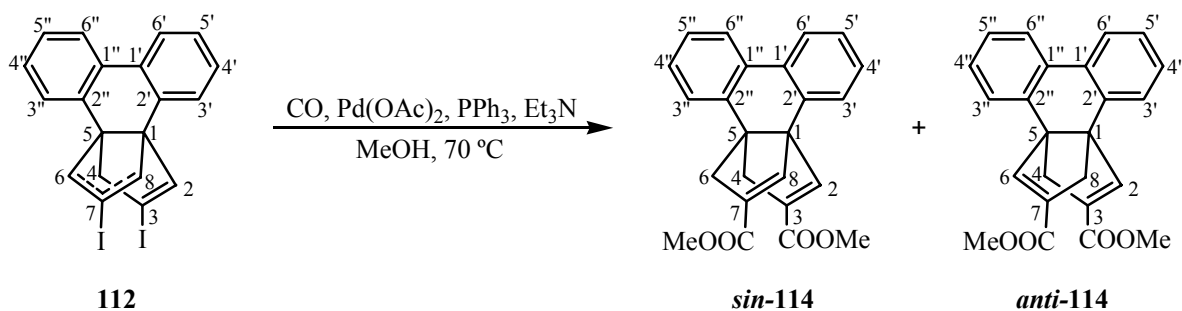
Isómero *anti*:

$t_r = 36.54$ min, m/z (%): 508 (M^+ , 4), 381 [$(M - I)^+$, 22], 342 [$(M - C_3H_3I)^+$, 3], 255 (28), 254 [$(M - 2I)^+$, 100], 253 (21), 252 (11), 239 (19), 216 (15), 215 (67), 213 (20), 127 (13), 126 (19).

Análisis elemental:

Calculado para $C_{20}H_{14}I_2$ (508,13)	C	47.27 %	H	2.78 %	I	49.95 %
Encontrado	C	47.17 %	H	2.66 %	I	50.24 %

- Obtención de la mezcla de 1,5-(2,2'-bifenileno)-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,7-dieno-3,7-dicarboxilato de dimetilo, *sin*-114 y 1,5-(2,2'-bifenileno)-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,6-dieno-3,7-dicarboxilato de dimetilo, *anti*-114.



En un matraz de tres bocas de 500 mL de capacidad equipado con agitación magnética, refrigerante de reflujo, entrada de gases con llave, atmósfera inerte y salida de gases, se añadieron consecutivamente, bajo atmósfera de argón la mezcla de *sin*- y *anti*-112 (14.0 g, 27.6 mmol), trifenilfosfina (1.46 g, 99% de riqueza, 5.51 mmol), diacetato de paladio (630 mg, 2.81 mmol), metanol (350 mL) y trietilamina (23.3 mL, 99%, 165 mmol). El argón del sistema se desplazó con CO y se colocó un globo lleno de CO. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (70 °C) y se dejó 22 h a esta temperatura. La suspensión resultante se dejó atemperar y el equipo se purgó con argón. La suspensión resultante se evaporó a sequedad obteniendo un sólido oscuro que se redisolvió en diclorometano (400 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se pasó a un embudo de decantación. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa de HCl 10% (3 × 350 mL), disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 × 350 mL) y salmuera (350 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad obteniendo un residuo sólido marrón oscuro (11.96 g). El residuo anterior se absorbió en gel de sílice (14 g) y se digirió la mezcla con hexano (4 × 200 mL) para eliminar la trifenilfosfina y después con AcOEt/Hexano (1/1) (14 × 200 mL) extrayendo la mezcla de diésteres *sin*-114 y *anti*-114 en forma de sólido marrón claro (10.07 g, 98% de rendimiento). La mezcla de diésteres se sublimó a 215 °C/1–2 torr obteniendo 7.51 g de la mezcla de diésteres pura, como sólido blanco (73% de rendimiento global).

La muestra analítica de la mezcla de **sin-114** y **anti-114** (proporción aproximada 2:3 por RMN de ^1H) se obtuvo por cristalización de acetato de etilo/hexano.

Datos analíticos y espectroscópicos de **sin-114** y **anti-114** obtenidos a partir de la mezcla:

Punto de fusión: 234.8 – 240.5 °C

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ :

Isómero *sin*:

3.08 [dd, $J = 16.8$ Hz, $J' = 1.8$ Hz, 2 H, 4(6)- H_{exo}], 3.13 [dd, $J = 16.5$ Hz, $J' = 1.8$ Hz, 2 H, 4(6)- H_{endo}], 3.67 (s, 6 H, COOMe), 6.83 [t, $J = 1.8$ Hz, 2 H, 2(8)-H], 7.25 – 7.37 [señal compleja, 5 H, 3'-H, 4'-H, 4''-H, 5'-H y 5''-H], 7.45 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J' = 1.3$ Hz, 3''-H), 7.88 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J' = 1.3$ Hz, 6''-H), 7.91 (m, 6'-H).

Isómero *anti*:

2.79 [dd, $J = 16.5$ Hz, $J' = 2.3$ Hz, 2 H, 4(8)- H_{exo}], 3.15 [d ancho, $J = 17.5$ Hz, 2 H, 4(8)- H_{endo}], 3.69 (s, 6 H, 2 COOMe), 7.04 [d, $J = 2.3$ Hz, 2 H, 2(6)-H], 7.27 – 7.32 [señal compleja, 6 H, 3'(3'')-H, 4'(4'')-H y 5'(5'')-H], 7.91 – 7.93 [m, 2 H, 6'(6'')-H].

^{13}C -RMN (50.3 MHz, CDCl_3) δ :

Isómero *sin*:

48.7 [CH_2 , C4(6)], 51.6 (CH_3 , COOCH_3), 54.4 (C, C5), 66.7 (C, C1), 122.9 (CH, C6''), 123.6 (CH, C6'), 127.0 (CH, C5''), 127.3 (CH, C3'), 127.6 (CH, C5'), 128.0 (CH, C3''), 128.4 (CH, C4'), 128.6 (CH, C4''), 129.7 (C, C1''), 130.7 (C, C1'), 133.9 (C, C2'), 135.1 [C, C3(7)], 140.2 (C, C2''), 144.4 [CH, C2(8)], 164.9 (C, COOCH_3).

Isómero *anti*:

46.1 [CH_2 , C4(8)], 51.6 [CH_3 , COOCH_3], 59.2 [C, C1(5)], 123.8 [CH, C6'(6'')], 127.2 (CH) y 127.3 (CH) [C3'(3'') y C5'(5'')], 128.4 [CH, C4'(4'')], 129.7 [C, C1'(1'')], 134.4 [C, C3(7)], 137.2 [C, C2'(2'')], 148.8 [CH, C2(6)], 165.0 (C, COOCH_3).

IR (KBr) ν : 3073, 2948, 1707 (C=O st), 1622, 1489, 1436, 1351, 1289, 1276, 1246, 1134, 1104, 1060, 763, 740 cm^{-1} .

CG/EM (IE):

Isómero *sin*:

$t_r = 38.18$ min, m/z (%): 373 (27), 372 (M^+ , 97), 341 (12), 340 $[(M - MeOH)^+]$, 18], 313 (50), 312 $[(M - HCOOMe)^+]$, 82], 297 (12), 286 (14), 281 $[(M - HCOOMe - MeO)^+]$, 29], 255 (19), 254 (30), 253 $[(M - HCOOMe - COOMe)^+]$, 100], 252 $[(M - 2HCOOMe)^+]$, 55], 239 (11), 228 (26), 227 (14), 226 (16), 215 $[(C_{17}H_{11})^+]$, 29], 213 (18).

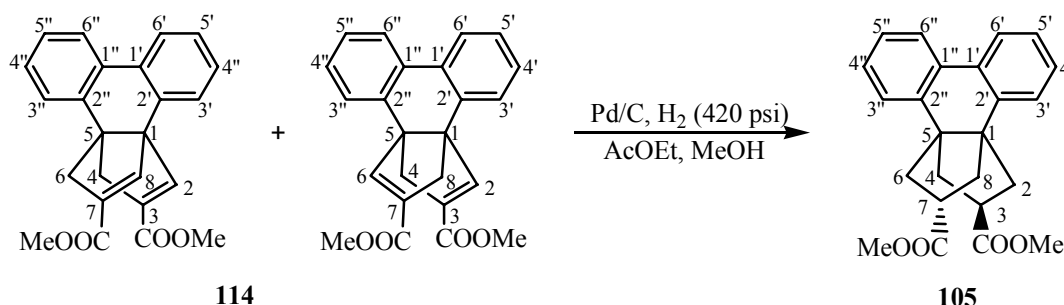
Isómero *anti*:

$t_r = 38.02$ min, m/z (%): 373 (26), 372 (M^+ , 100), 341 (25), 340 $[(M - MeOH)^+]$, 59], 313 (38), 312 $[(M - HCOOMe)^+]$, 64], 297 (15), 287 (27), 286 (38), 281 $[(M - HCOOMe - MeO)^+]$, 31], 255 (31), 254 (28), 253 $[(M - HCOOMe - COOMe)^+]$, 93], 252 $[(M - 2HCOOMe)^+]$, 61], 250 (13), 243 (17), 239 (12), 228 (45), 227 (19), 226 (20), 215 $[(C_{17}H_{11})^+]$, 36], 213 (22), 126 (11), 59 $[(COOMe)^+]$, 12].

Análisis elemental:

Calculado para $C_{24}H_{20}O_4$ (372.42)	C	77.40 %	H	5.41 %
Encontrado	C	77.39 %	H	5.40 %

- Obtención de 3-endo,7-endo-1,5-(2,2'-bifenilen)-cis-biciclo[3.3.0]octano-3,7-dicarboxilato de dimetilo, 105.



En un reactor a presión, equipado con agitación mecánica y entrada y salida de gases, se colocó un vaso de hidrogenación de 1 L de capacidad conteniendo una suspensión de mezcla de isómeros de **114** (7.51 g, 20.2 mmol) en AcOEt (200 mL) y MeOH (200 mL). Se adicionó Pd (5%)/C húmedo (7.51 g, 54% de contenido aproximado de agua, 173 mg Pd). El equipo se purgó con nitrógeno, después con hidrógeno y por último se llenó con hidrógeno a ~ 30 atm. La mezcla se agitó y se dejó reaccionar durante 18 h, recargando el hidrógeno para mantener la presión por encima de 20 atm.

La suspensión resultante se filtró a vacío a través de Celite® y el filtrado se evaporó a sequedad. El sólido y la Celite® se lavaron con diclorometano (300 mL) y el lavado se reunió con el residuo anterior. La disolución resultante se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad obteniendo 6.84 g de **105** como mezcla de estereoisómeros (proporción aproximada *endo,endo*-/*endo,exo*-/*exo,exo*- = 73:23:4 por RMN de ¹H) (90% de rendimiento).

La muestra analítica de *endo,endo*-**105** se obtuvo por cristalización de la mezcla anterior en MeOH.

Datos analíticos y espectroscópicos de *endo,endo*-**105**:

Punto de fusión: 113.6 – 113.9 °C (MeOH)

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.36 [dd, $J = 13.6$ Hz, $J' = 9.8$ Hz, 4 H, 2(4,6,8)- H_{exo}], 2.47 [dd, $J = 13.6$, $J' = 8.5$ Hz, 4 H, 2(4,6,8)- H_{endo}], 2.69 [pseudo-quintuplete, $J = 9.0$ Hz, 2 H, 3(7)-H], 3.66 [s, 6 H, 3(7)- COOMe], 7.27 – 7.31 [absorción compleja, 4 H, 4'(4'')-H, y 5'(5'')-H], 7.44 – 7.48 [m, 2 H, 3'(3'')-H], 7.85 – 7.89 [m, 2 H, 6'(6'')-H].

^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ : 42.5 [C3(7)], 42.6 [C2(4,6,8)], 51.8 (CH_3 , 3(7)- COOCH_3), 56.8 [C1(5)], 123.7 [C6'(6'')], 126.3 [C3'(3'')], 127.0 [C5'(5'')], 128.3 [C4'(4'')], 131.4 [C1'(1'')], 139.0 [C2'(2'')], 176.3 [3(7)- COOCH_3].

IR (KBr) ν : 2983, 2947, 1730 ($\text{C}=\text{O}$ st), 1482, 1435, 1356, 1267, 1193, 1176, 1169, 1071, 1050, 924, 765, 753, 732 cm^{-1} .

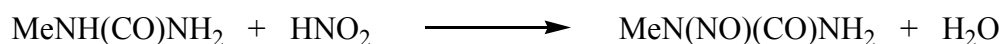
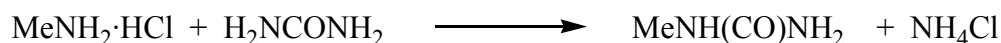
CG/EM (IE):

$t_r = 64.75$ min, m/z (%): 377 (22), 376 (M^+ , 75), 316 [$(\text{M} - \text{HCOOMe})^+$, 10], 277 (16), 276 [$(\text{M} - \text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2)^+$, 76], 275 (15), 257 (13), 230 (12), 229 (14), 217 (34), 216 [$(\text{C}_{17}\text{H}_{12})^+$, 100], 215 (50), 202 (13).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (376.46)	C	76.57 %	H	6.43 %
Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4 \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$	C	75.85 %	H	6.47 %
Encontrado	C	75.89 %	H	6.50 %

- **Obtención de *N*-nitroso-*N*-metilurea.**¹⁰³



En un matraz de 2 L de capacidad, se colocó una disolución acuosa de metilamina al 40% (240 g, 3.08 mol) y se añadió HCl concentrado hasta pH ácido (300 mL), enfriando externamente con un baño de hielo. Se añadió urea (600 g, 10 mol), calentando la mezcla de reacción a reflujo durante tres h. La disolución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió NaNO₂ (220 g, 3.19 mol).

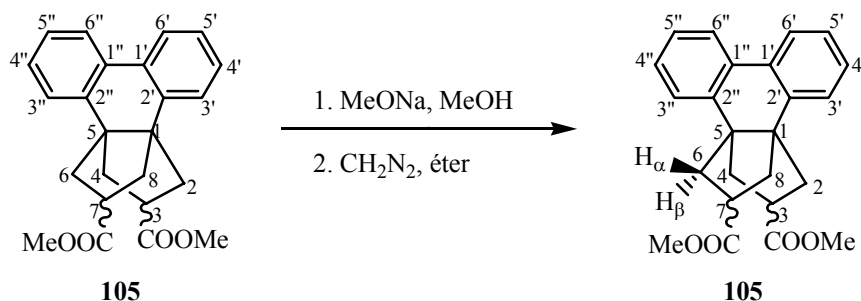
Sobre una mezcla de hielo (1200 g) y ácido sulfúrico concentrado (200 g) mantenida a 0 °C mediante un baño de hielo/sal, se vertió cuidadosamente la disolución fría de *N*-metilurea y nitrito sódico, mientras se agitaba enérgicamente. La *N*-nitroso-*N*-metilurea formada se separó por filtración al vacío, se lavó con agua fría (200 mL) y se secó a presión reducida hasta peso constante (222 g, 70% de rendimiento), que se guardó en nevera hasta el momento de su utilización.

- **Obtención de disolución etérea de diazometano.**

En un erlenmeyer de 250 mL, se colocó éter dietílico (70 mL) y disolución acuosa de KOH al 40% (70 mL). La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se añadió *N*-nitroso-*N*-metilurea (10 g). La fase etérea conteniendo el diazometano se decantó y se utilizó sin destilar.

¹⁰³ a) F. Arndt, *Org. Synth., Coll.* **1943**, 2, 165-167. b) F. Arndt, *Org. Synth., Coll.* **1943**, 2, 461-464.

- Obtención de 3-*endo*,7-*exo*- y 3-*exo*,7-*exo*-1,5-(2,2'-bifenilen)-*cis*-biciclo[3.3.0]octano-3,7-dicarboxilato de dimetilo, 105.



En un matraz de 25 mL de capacidad equipado con refrigerante de reflujo, entrada y salida de gases y atmósfera inerte, se disolvió una mezcla de diésteres **105** (proporción aproximada de *endo,endo/endo,exo/exo,exo* = 73:23:4 por RMN de ^1H) (1.26 g, 3.35 mmol) en MeOH anhidro (10 mL). La disolución se calentó a reflujo, se añadió una disolución de metóxido sódico en metanol [preparada a partir de Na metal (0.2 g, 8.7 mmol) y MeOH anhidro (5 mL)] y se mantuvo a reflujo durante 1 h. La mezcla resultante se evaporó a sequedad, se añadió agua (20 mL), se acidificó con HCl 10% (pH \sim 2) y se extrajo con éter dietílico (3×15 mL).

Los extractos etéreos combinados se trataron con disolución etérea de diazometano hasta persistencia del color amarillo del diazometano. El exceso de diazometano se destruyó con unas gotas de ácido acético glacial. La fase etérea se secó, se filtró y se evaporó a sequedad obteniendo una mezcla que contenía los diésteres **105** en proporción *endo,endo-/endo,exo-/exo,exo-* = 1:3.5:2.1 (1.52 g). El producto obtenido se sometió a cromatografía en columna: [\varnothing = 3.5 cm, 150 g gel de sílice 'flash'], eluyendo con hexano (1 L) y mezclas de hexano/AcOEt [95:5 (4 L), 92.5:7.5 (1 L) y 90:10 (4 L)]

Al eluir con hexano/AcOEt en la proporción 90:10 se obtuvieron en orden de elución:

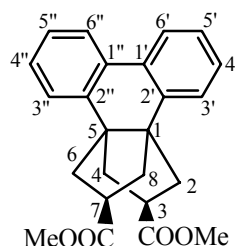
- a) *endo,endo*-**105** (140 mg)
- b) mezcla de *endo,endo-/exo,endo-/exo,exo*-**105** en relación aproximada 7:28:1 (RMN de ^1H) (440 mg)

c) mezcla de *endo,endo*-/*exo,endo*-/*exo,exo*-**105** en relación aproximada 1:4:10 (RMN de ^1H) (340 mg).

Tras dos cristalizaciones de la fracción enriquecida en *exo,endo*-**105** a partir de metanol (relación aproximada soluto/disolvente = 1:10) se obtuvo una muestra (180 mg) conteniendo *exo,endo*-**105** ligeramente impurificado por *endo,endo*-**105** (~2%) y *exo,exo*-**105** (~3%).

Análogamente, tras tres cristalizaciones de la fracción enriquecida en *exo,exo*-**105** a partir de metanol (relación aproximada soluto/disolvente en las dos primeras cristalizaciones 1:4 y en la tercera 1:14) se obtuvo *exo,exo*-**105** (126 mg) impurificado con *exo,endo*-**105** (~14%).

Datos analíticos de la muestra de 3-*endo*,7-*exo*-**105**:



Punto de fusión: 100.1 – 100.5 °C (MeOH)

IR (KBr) ν : 2951, 1729 (C=O st), 1488, 1457, 1438, 1371, 1277, 1212, 1190, 1167, 1020, 931, 772, 760, 737 cm^{-1} .

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (376.46)	C	76.57 %	H	6.43 %
Encontrado	C	76.57 %	H	6.30 %

Datos de RMN de 3-*endo*,7-*exo*-**105** obtenidos de los espectros de la mezcla:

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.12 [dd, $J = 13.3$ Hz, $J' = 11.5$ Hz, 2 H, 6(8)- H_{exo}], 2.30 [multiplete, 2 H, 2(4)- H_{endo}], 2.46-2.55 [señal compleja, 3 H, 2(4)- H_{exo} y 3-H], 2.60 [dd, $J = 13.3$ Hz, $J' = 6.8$ Hz, 2 H, 6(8)- H_{endo}], 3.08 (tt, $J = 11.5$ Hz, $J' = 6.8$ Hz, 1 H, 7-H), 3.607 (s, 3

H, 3-COOCH₃), 3.612 (s, 3 H, 7-COOCH₃), 7.25 [dt, J = 1.5 Hz, J' = 7.5 Hz, 2 H, 5'(5'')-H], 7.29 [pseudo dt, J = 1.5 Hz, J' = 7.5 Hz, 2 H, 4'(4'')-H], 7.33 [dd, J = 7.5 Hz, J' = 1.5 Hz, 2 H, 3'(3'')-H], 7.90 [dd, J = 7.5 Hz, J' = 1.5 Hz, 2 H, 6'(6'')-H].

¹³C-RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ: 39.4 (CH, C7), 41.6 (CH, C3), 47.2 [CH₂, C6(8)], 49.2 [CH₂, C2(4)], 51.6 (CH₃, 7-COOCH₃), 51.7 (CH₃, 3-COOCH₃), 54.2 [C, C1(5)], 122.3 [CH, C6'(6'')], 126.6 [CH, C5'(5'')], 128.3 [CH, C4'(4'')], 128.4 [CH, C3'(3'')], 129.5 [C, C1'(1'')], 141.8 [C, C2'(2'')], 174.9 (C, 7-COOCH₃), 175.0 (C, 3-COOCH₃).

Datos de EM de 3-*endo*,7-*exo*-**105**:

CG/EM (IE):

t_r = 65.05 min, m/z (%): 377 (21), 376 (M⁺, 77), 316 [(M – HCOOMe)⁺, 7], 277 (15), 276 [(M – C₅H₈O₂)⁺, 72], 275 (18), 257 (13), 230 (13), 229 (13), 217 (38), 216 [(C₁₇H₁₂)⁺, 100], 215 (61), 202 (14).

Datos de la muestra 3-*exo*,7-*exo*-**105**:

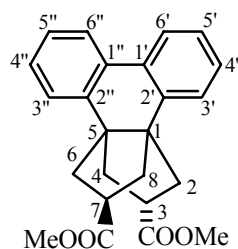
Punto de fusión: 103.8 – 106.3 °C (MeOH)

IR (KBr) ν: 3006, 2953, 2851, 1729 (C=O, st), 1487, 1430, 1375, 1326, 1277, 1236, 1192, 1167, 1044, 1023, 933, 773, 736, 618 cm⁻¹.

Análisis elemental:

Calculado para C ₂₄ H ₂₄ O ₄ (376.46)	C 76.57 %	H 6.43 %
Encontrado	C 76.80 %	H 6.69 %

Datos de RMN de 3-*exo*,7-*exo*-**105** obtenido de los espectros de la mezcla:



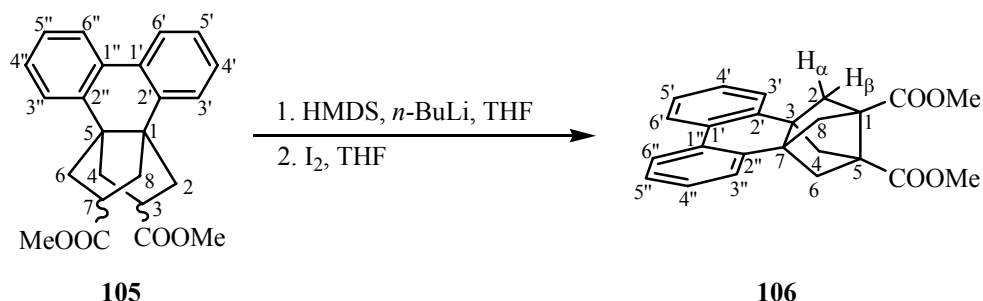
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.29 [dd, $J = 13.3$ Hz, $J' = 12.0$ Hz, 4 H, 2(4,6,8)- H_{exo}], 2.44 [dd, $J = 13.3$ Hz, $J' = 7.0$ Hz, 4 H, 2(4,6,8)- H_{endo}], 2.93 [tt, $J = 12.0$ Hz, $J' = 7.0$ Hz, 2 H, 3(7)-H], 3.54 (s, 6 H, 3(7)- COOCH_3), 7.20 – 7.25 [señal compleja, 6 H, 3'(3'')-H, 4'(4'')-H y 5'(5'')-H], 7.88 – 7.90 [m, 2 H, 6'(6'')-H].

^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ : 41.7 [CH, C3(7)], 48.8 [CH_2 , C2(4,6,8)], 51.7 (CH_3 , COOCH_3), 53.8 [C, C1(5)], 122.5 [CH, C6'(6'')], 126.5 [CH, C5'(5'')], 128.2 [CH, C4'(4'')], 128.4 [CH, C3'(3'')], 128.5 [C, C1'(1'')], 142.8 [C, C2'(2'')], 174.6 [C, 3(7)- COOCH_3].

CG/EM (IE):

$t_r = 65.10$ min, m/z (%): 377 (19), 376 (M^+ , 72), 316 [$(\text{M} - \text{HCOOMe})^+$, 5], 277 (11), 276 [$(\text{M} - \text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2)^+$, 54], 275 (16), 257 (10), 230 (11), 229 (11), 217 (36), 216 [$(\text{C}_{17}\text{H}_{12})^+$, 100], 215 (65), 202 (13).

- Obtención de 3,7-(2,2'-bifenil)triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxilato de dimetilo, **106**.



En un matraz de dos bocas de 25 mL de capacidad equipado con termómetro de baja temperatura y atmósfera inerte se colocó THF anhidro (3.5 mL) y hexametildisilazano (0.7 mL, 3.19 mmol). Se bajó la temperatura a $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó gota a gota *n*-butil-litio (2.5 M en hexanos), (1.2 mL, 3.0 mmol). Se dejó reaccionar a $-73\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Se adicionó gota a gota una disolución de mezcla de diésteres **105** (proporción aproximada por RMN de ^1H : *endo,endo/endo,exo/exo,exo*:170/6/1) (0.50 g, 1.33 mmol) en THF anhidro (3.5 mL) manteniendo la temperatura de reacción a $-73\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se dejó reaccionar durante 1 h y se adicionó gota a gota una disolución de yodo (0.34 g, 1.33 mmol) en THF anhidro (8 mL). Se dejó reaccionar durante 1 h y, quitando el baño de acetona/nieve carbónica, se dejó atemperar durante toda la noche (15 h). La disolución resultante se acidificó con disolución acuosa de HCl 10% hasta pH ~ 2 y se evaporó el THF. La fase acuosa ácida se extrajo con éter dietílico ($4 \times 15\text{ mL}$). La fase orgánica etérea se lavó con disolución acuosa de tiosulfato sódico al 10% ($3 \times 15\text{ mL}$) y salmuera ($2 \times 15\text{ mL}$). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida hasta sequedad obteniendo 0.50 g de un residuo color crema marronoso. Se realizó una cromatografía en columna: [$\varnothing = 3.5\text{ cm}$, 12 g gel de sílice ‘flash’], eluyendo con hexano (100 mL) y mezclas de hexano/AcOEt [90:10 (600 mL), 80:20 (100 mL), 70:30 (100 mL)]. Al eluir con hexano/AcOEt en las proporciones 90:10 a 80:20, se obtuvieron 340 mg de **106** como un sólido blanco (68% de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo por cristalización de AcOEt/Hexano (1:1).

Datos analíticos y espectroscópicos de **106**:

Punto de fusión: 179.8 – 180.6 °C (AcOEt/Hexano)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.14 [d, J = 7.3 Hz, 4 H, 2(4,6,8)-H_α], 2.56 [d, J = 7.3 Hz, 4 H, 2(4,6,8)-H_β], 3.70 [s, 6 H, CH₃O], 7.20 – 7.26 [señal compleja, 6H, 3'(3'')-H, 4'(4'')-H y 5'(5'')-H], 7.93 – 7.96 [m, 2H, 6'(6'')-H].

¹³C-RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ: 49.1 [C, C3(7)], 51.9 [CH₃, CH₃O], 56.2 [C, C1(5)], 58.4 [CH₂, C2(4,6,8)], 123.2 [CH, C6'(6'')], 126.8 (CH) y 127.0 (CH) [C3'(3'') y C5'(5'')], 128.1 [CH, C4'(4'')], 131.1 [C, C1'(1'')], 136.3 [C, C2'(2'')], 172.6 [C, COOMe].

IR (KBr) ν: 3064, 2976, 2950, 2900, 1728, 1492, 1432, 1331, 1299, 1273, 1252, 1227, 1216, 1171, 1139, 1101, 1082, 1061, 981, 942, 781, 751, 731 cm⁻¹.

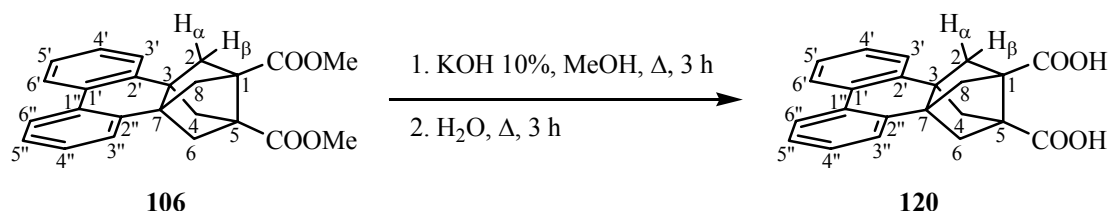
CG/EM (IE):

t_r = 36.90 min, m/z (%): 375 (20), 374 (M⁺, 76), 343 (18), 342 [(M – MeOH)⁺, 42], 315 (26), 314 [(M – HCOOMe)⁺, 69], 287 (17), 286 (53), 283 [(M – HCOOMe – MeO)⁺, 56], 282 (19), 274 (33), 256 (26), 255 [(M – HCOOMe – COOMe)⁺, 99], 254 (50), 253 (29), 242 (16), 229 (44), 228 (47), 216 (36), 215 [(C₁₇H₁₁)⁺, 100], 213 (23).

Análisis elemental:

Calculado para C ₂₄ H ₂₂ O ₄ (374.44)	C	76.99 %	H	5.92 %
Encontrado	C	76.98 %	H	6.05 %

- Obtención del ácido 3,7-(2,2'-bifenil)triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico,
120.



En un matraz de 250 mL de capacidad equipado con agitación magnética y refrigerante de reflujo se suspendió **106** (1.70 g, 4.54 mmol) en una disolución de KOH en MeOH al 10% (30 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se añadió agua (20 mL) y se mantuvo el reflujo durante 3 h más. La mezcla se dejó atemperar, se evaporó el metanol a presión reducida y la fase acuosa se acidificó con disolución acuosa de HCl al 10% (20 mL). El precipitado formado en la fase acuosa ácida se filtró a presión reducida lavando con agua. El sólido blanco obtenido se secó a presión reducida en presencia de P₂O₅, obteniendo **120** (1.54 g, rendimiento del 98.1%).

La muestra analítica se obtuvo por lavado del sólido con acetato de etilo/*n*-pentano 1:1 en caliente.

Datos analíticos y espectroscópicos de **120**:

Punto de fusión: > 326 °C (desc.) (acetato de etilo/*n*-pentano)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.03 [d, J = 7.3 Hz, 4 H, 2(4,6,8)-H_α], 2.52 [d, J = 7.3 Hz, 4 H, 2(4,6,8)-H_β], 7.24 – 7.28 [señal compleja, 4 H] [4'(4'')-H y 5'(5'')-H], 7.42 – 7.46 [m, 2 H, 3'(3'')-H], 8.04 – 8.07 [m, 2 H, 6'(6'')-H], 12.28 [s ancho, 2 H, COOH].

^{13}C -RMN (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ : 48.8 [C, C3(7)], 55.9 [C, C1(5)], 58.3 [CH₂, C2(4,6,8)], 123.3 [CH, C6'(6'')], 127.0 (CH) y 127.4 (CH) [C3'(3'') y C5'(5'')], 128.3 [CH, C4'(4'')], 130.8 [C, C1'(1'')], 137.2 [C, C2'(2'')], 173.6 [C, COOH].

IR (KBr) ν : 3500 – 2400 (máx. a 3345, 2985, 2943, 2894, 2614)(OH st y CH st), 1740, 1694 y 1675 (C=O st), 1492, 1430, 1372, 1321, 1304, 1278, 1267, 1253, 1238, 1204, 1159, 1138, 1093, 781, 751, 725 cm^{-1} .

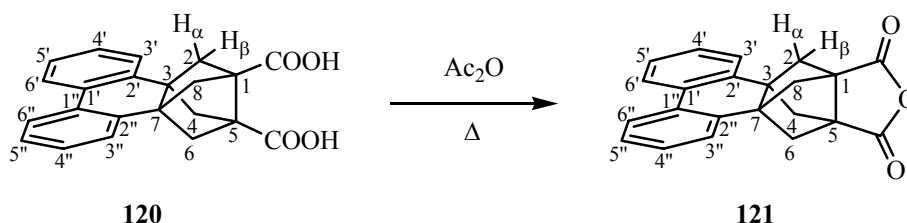
CG/EM (IE):

m/z (%): 346 (M^+ , 7), 328 [$(\text{M} - \text{H}_2\text{O})^+$, 3], 300 [$(\text{M} - \text{H}_2\text{O} - \text{CO})^+$, 7], 261 (51), 260 (100), 242 (35), 217 (27), 216 (77), 215 (92), 213 (18), 202 (19).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (346.38)	C	76.29 %	H	5.24 %
Encontrado	C	75.91 %	H	5.20 %

- Obtención del anhídrido del ácido 3,7-(2,2'-bifenilen)tríciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico, **121.**



En un matraz de 250 mL provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se suspendió **120** (3.84 g, 11.1 mmol) en anhídrido acético (150 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y se dejó atemperar. Por evaporación del anhídrido acético a presión reducida se obtuvo **121** como un sólido color crema (3.66 g, rendimiento cuantitativo), que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

La muestra analítica se obtuvo por sublimación de una muestra (160 mg) a 240 °C/1-2 torr obteniendo **121** (140 mg) como sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de **121**:

Punto de fusión: > 344 °C (desc.)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.31 [d, J = 7.1 Hz, 4 H, 2(4,6,8)-H_α], 2.94 [d, J = 7.1 Hz, 4 H, 2(4,6,8)-H_β], 7.28 – 7.34 [señal compleja, 6 H, 3'(3'')-H, 4'(4'')-H y 5'(5'')-H], 8.07 – 8.10 [m, 2 H, 6'(6'')-H].

¹³C-RMN (75.4 MHz, DMSO-d₆) δ: 52.9 [C, C3(7)], 54.8 [C, C1(5)], 56.9 [CH₂, C2(4,6,8)], 123.5 [CH, C6'(6'')], 127.2 (CH) y 127.5 (CH) [C3'(3'') y C5'(5'')], 128.5 [CH, C4'(4'')], 130.7 [C, C1'(1'')], 135.2 [C, C2'(2'')], 171.6 [C, C=O].

IR (KBr) ν : 3059, 2994, 2947, 2898, 1850 y 1782 (C=O st), 1489, 1480, 1444, 1293, 1266, 1252, 1208, 1124, 1094, 1054, 914, 869, 746, 730, 622 cm^{-1} .

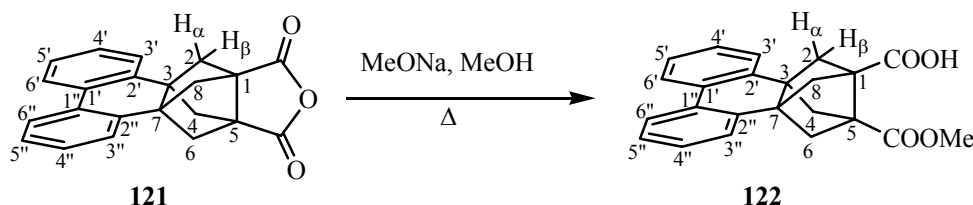
EM (IE):

m/z (%): 328 (M^+ , 12), 300 $[(M - CO)^+]$, 5], 260 (9), 243 (23), 242 (100), 216 (22), 215 (36), 69 (25).

Análisis elemental:

Calculado para $C_{22}H_{16}O_3$ (328.37)	C	80.47 %	H	4.91 %
Encontrado	C	80.44 %	H	4.80 %

- Obtención del ácido 3,7-(2,2'-bifenil)-5-(metoxicarbonil)triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1-carboxílico, **122.**



En un matraz de 250 mL provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y tubo de CaCl₂, se colocó **121** (3.51 g, 10.7 mmol), MeOH anhidro (165 mL) y MeONa (2.88 g, 53.3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La suspensión resultante se dejó atemperar, se evaporó el metanol de la mezcla a sequedad a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en agua (90 mL). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 × 25 mL) y se acidificó con disolución acuosa de HCl 10% (25 mL). El precipitado aparecido en la acidificación se filtró a presión reducida lavando con agua (3 × 20 mL) y se secó en desecador a presión reducida en presencia de P₂O₅ proporcionando **122** como sólido blanco (3.85 g, 100% rendimiento).

Datos analíticos y espectroscópicos de **122**:

Punto de fusión: > 271 °C (desc.)

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 2.11 [m, 2 H, 4(6)-H_α], 2.14 [m, 2 H, 2(8)-H_α], 2.60 [m, 2 H, 2(8)-H_β], 2.64 [m, 2 H, 4(6)-H_β], 3.72 (s, 3 H, MeO), 4.85 (s, COOH), 7.23 – 7.28 [señal compleja, 4 H, 4'(4'')-H y 5'(5'')-H], 7.35 – 7.38 [m, 2 H, 3'(3'')-H], 8.01 – 8.04 [m, 2 H, 6'(6'')-H].

¹³C-RMN (50.3 MHz, CDCl₃ + gotas CD₃OD) δ: 49.1 [C, C3(7)], 51.8 (CH₃, OCH₃), 55.9 [C, C5], 56.5 [C, C1], 58.2 [CH₂, C4(6)], 58.4 [CH₂, C2(8)], 123.0 [CH, C6'(6'')], 126.7 [CH,

C5'(5''), 126.8 [CH, C3'(3'')], 128.0 [CH, C4'(4'')], 130.9 [C, C1'(1'')], 136.2 [C, C2'(2'')], 173.1 [C, COOMe], 174.7 [C, COOH].

IR (KBr) ν : 3600 – 2400 [máx. a 2976, 2925, 2896, 2615 (OH st y CH st)], 1729, 1704 (C=O st), 1491, 1444, 1433, 1329, 1302, 1277, 1253, 1234, 1170, 1140, 1101, 1085, 1064, 924, 754, 731 cm^{-1} .

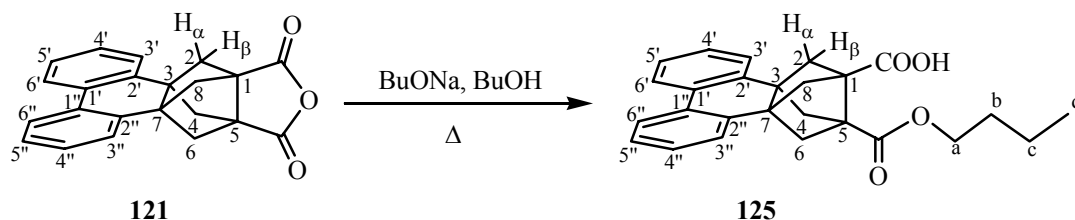
EM (IE):

m/z (%): 360 (M^+ , 13), 329 [$(\text{M} - \text{MeO})^+$, 5], 314 [$(\text{M} - \text{HCOOH})^+$, 3], 300 [$(\text{M} - \text{HCOOMe})^+$, 5], 275 (32), 274 (76), 261 (47), 260 (85), 255 [$(\text{M} - \text{HCOOH} - \text{COOMe})^+$, 16], 243 (17), 242 (26), 217 (19), 216 (62), 215 [$(\text{C}_{17}\text{H}_{11})^+$, 100].

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (360.41)	C	76.65 %	H	5.59 %
Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ (364.91)	C	75.70 %	H	5.66 %
Encontrado	C	75.77 %	H	5.59 %

- Obtención del ácido 3,7-(2,2'-bifenil)-5-(*n*-butoxicarbonil)tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1-carboxílico, **125**.



En un matraz de 50 mL de capacidad equipado con agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte, se añadió **121** (0.68 g, 2.07 mmol), una disolución de BuONa/BuOH anhidro preparada a partir de Na (0.24 g, 10.4 mmol) en BuOH anhidro (30 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. La suspensión resultante se dejó atemperar, se evaporó el butanol de la mezcla a sequedad a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en agua (30 mL). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2×8 mL) y se acidificó con disolución acuosa de HCl 10%. La fase acuosa ácida se extrajo con AcOEt (3×10 mL) y la fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó a sequedad obteniendo 0.70 g de residuo que analizado por RMN de ^1H contenía **125** impurificado con el diácido correspondiente **120**. La fase orgánica del primer lavado se lavó con disolución acuosa de HCl, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad obteniendo 0.15 g adicionales. Los residuos de evaporar las fases orgánicas se reunieron y se sometieron a cromatografía en columna: [$\varnothing = 3.5$ cm, 18 g gel de sílice 'flash'], eluyendo con hexano (100 mL), mezclas de hexano/AcOEt [90:10 (100 mL), 80:20 (400 mL), 70:30 (400 mL), 60:40 (100 mL), 50:50 (100 mL)] y AcOEt (300 mL). Al eluir con hexano/AcOEt en las proporciones 80:20 y 70:30 se obtuvieron las fracciones que contenían **125** como un sólido blanco (0.30 g, 36% de rendimiento).

La muestra analítica de **125** se obtuvo por cristalización de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentano.

Datos analíticos y espectroscópicos de **125**:

Punto de fusión: 192 – 192.5 °C (CH₂Cl₂/*n*-pentano)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.93 [t, J = 7.5 Hz, 3 H, CH₃], 1.36 – 1.43 [m, 2 H, CH₂CH₃], 1.61 – 1.67 [m, 2 H, CH₂CH₂CH₃], 2.20 – 2.24 [señal compleja, 4 H, 2(8)-H_α y 4(6)-H_α], 2.61 – 2.64 [señal compleja, 4 H, 2(8)-H_β y 4(6)-H_β], 4.15 [t, J = 6.7 Hz, 2 H, OCH₂], 7.25 – 7.32 [señal compleja, 6 H, 3'(3'')-H, 4'(4'')-H y 5'(5'')-H], 7.97 – 8.01 [m, 2 H, 6'(6'')-H].

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 13.8 [CH₃, OCH₂CH₂CH₂CH₃], 19.2 [CH₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃], 30.6 [CH₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃], 49.2 [C, C3(7)], 56.0 [C, C5], 56.5 [C, C1], 58.5 [CH₂, C2(8) y C4(6)], 64.8 [CH₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃], 123.2 [CH, C6'(6'')], 126.8 (CH) y 127.0 (CH) [C5'(5'') y C3'(3'')], 128.1 [CH, C4'(4'')], 131.0 [C, C1'(1'')], 136.1 [C, C2'(2'')], 172.0 [C, COOBu], 178.7 [C, COOH].

IR (KBr) ν: 3250 – 2300 (máx. a 2960, 2896, 2862, 2743, 2618), 1720, 1700, 1490, 1480, 1446, 1421, 1332, 1302, 1276, 1253, 1228, 1214, 1141, 1085, 958, 752, 728 cm⁻¹.

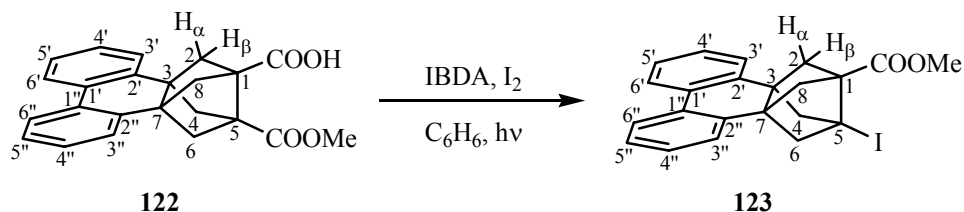
EM (IE):

m/z (%): 402 (M⁺, 8), 356 [(M – HCOOH)⁺, 3], 329 [(M – C₄H₉O)⁺, 6], 317 (19), 316 (49), 261 (60), 260 [(C₁₇H₁₁COOH)⁺, 100], 255 [(M – HCOOH – COOBu)⁺, 14], 243 (14), 217 (24), 216 (58), 215 [(C₁₇H₁₁)⁺, 59].

Análisis elemental:

Calculado para C ₂₆ H ₂₆ O ₄ (402.49)	C	77.59 %	H	6.51 %
Encontrado	C	77.41 %	H	6.56 %

- Obtención de 3,7-(2,2'-bifenil)-5-yodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1-carboxilato de metilo, **123**.



En un matraz de 25 mL de capacidad equipado con agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte se preparó una suspensión de **122** (300 mg, 0.83 mmol) en benceno anhidro (10 mL). Se añadió I₂ (214 mg, 0.84 mmol) y yodosobencenodiacetato (IBDA) (276 mg, 98%, 0.84 mmol). La mezcla resultante se irradió a reflujo con una bombilla de 80 W durante 4 h. La disolución se dejó atemperar, se añadió más I₂ (214 mg, 0.84 mmol) e IBDA (276 mg, 98%, 0.84 mmol) y se volvió a irradiar a reflujo durante 18 h. La disolución resultante se dejó atemperar y se lavó con disoluciones acuosas de tiosulfato sódico al 10% (2 × 4 mL), salmuera (2 × 4 mL) y bicarbonato sódico saturado (4 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida obteniendo 0.31 g de un residuo marronoso que se sometió a cromatografía en columna: [Ø = 5 cm, 20 g gel de sílice ‘flash’], eluyendo con hexano (100 mL) y mezclas de hexano/AcOEt [95:5 (100 mL), 90:10 (300 mL), 50:50 (100 mL) y 0:100 (100 mL)]. Al eluir con hexano/AcOEt en la proporción 90:10 se obtuvieron las fracciones que contenían **123** como sólido blanquinoso (220 mg, 59.5% de rendimiento). La muestra analítica de **123** se obtuvo por cristalización de acetato de etilo/hexano (2:1).

Datos analíticos y espectroscópicos de **123**:

Punto de fusión: 184 – 185 °C (acetato/hexano)

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.97 [m, 2 H, 2(8)- H_α], 2.37 [m, 2 H, 4(6)- H_α], 2.66 [m, 2 H, 2(8)- H_β], 2.69 [m, 2 H, 4(6)- H_β], 3.80 [s, 3 H, OCH_3], 7.20 – 7.26 [señal compleja, 6 H, 3'(3'')-H, 4'(4'')-H y 5'(5'')-H], 7.94 [m, 2H, 6'(6'')-H].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 31.9 [C, C5], 49.8 [C, C3(7)], 52.0 [CH_3 , OCH_3], 57.2 [CH_2 , C2(8)], 59.4 [C, C1], 67.4 [CH_2 , C4(6)], 123.2 [CH, C6'(6'')], 126.8 (CH) y 127.1 (CH) [C3'(3'') y C5'(5'')], 128.2 [CH, C4'(4'')], 130.9 [C, C1'(1'')], 135.1 [C, C2'(2'')], 171.9 [C, C=O].

IR (KBr) ν : 2981, 2941 y 2892 (C-H st), 1728 (C=O st), 1490, 1476, 1445, 1433, 1331, 1306, 1275, 1249, 1227, 1207, 1174, 1158, 1134, 1099, 1076, 1056, 994, 958, 942, 896, 821, 790, 758, 752, 738, 726, 638, 613 cm^{-1} .

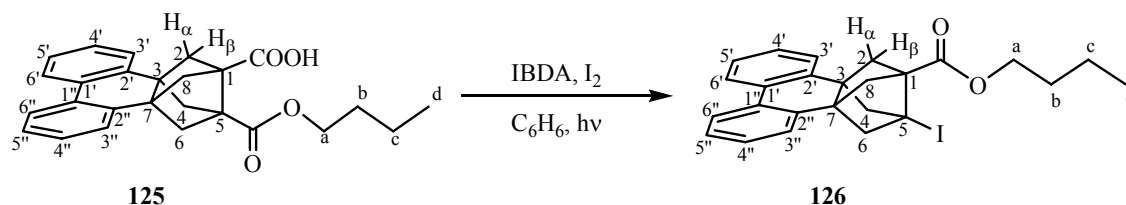
CG/EM (IE):

$t_r = 37.44$ min, m/z (%): 442 (M^+ , 4), 316 (23), 315 [$(\text{M} - \text{I})^+$, 88], 256 (34), 255 [$(\text{M} - \text{I} - \text{HCOOMe})^+$, 100], 241 (22), 240 (23), 239 (25), 216 (35), 215 [$(\text{C}_{17}\text{H}_{11})^+$, 69].

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{IO}_2$ (442.30)	C	59.74 %	H	4.33 %	I	28.69 %
Encontrado	C	59.68 %	H	4.31 %	I	28.45 %

- Obtención de 3,7-(2,2'-bifenil)-5-yodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1-carboxilato de butilo, **126**.



En un matraz de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte se preparó una suspensión de **125** (0.50 g, 1.24 mmol) en benceno anhidro (17 mL). Se añadió I₂ (0.32 g, 1.26 mmol) y yodosobencenodiacetato (IBDA) (0.41 g, 98%, 1.24 mmol) y la mezcla resultante se irradió a reflujo con una bombilla de 80 W durante 4 h. La disolución se dejó atemperar, se añadió más I₂ (0.32 g, 1.26 mmol) e IBDA (0.41 g, 98%, 1.24 mmol) y se volvió a irradiar a reflujo durante 18 h. La disolución resultante se dejó atemperar y se lavó con disoluciones acuosas de tiosulfato sódico al 10% (2 × 11 mL), salmuera (2 × 11 mL) y bicarbonato sódico saturado (11 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida obteniendo 0.84 g de un residuo marronoso que se sometió a cromatografía en columna: [Ø = 3 cm, 16 g gel de sílice ‘flash’], eluyendo con hexano (100 mL) y mezclas de hexano/AcOEt [95:5 (100 mL), 90:10 (100 mL), 80:20 (100 mL) y 70:30 (100 mL)]. Al eluir con hexano/AcOEt en las proporciones 95:5 y 90:10 se obtuvieron las fracciones que contenían **126** como un aceite amarillento-anaranjado (0.49 g, 81% de rendimiento).

La muestra analítica de **126** se obtuvo por cristalización de éter dietílico.

Datos analíticos y espectroscópicos de **126**:

Punto de fusión: 126 – 127 °C (éter dietílico)

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.98 [t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, CH_3], 1.44 – 1.51 [m, 2 H, CH_2CH_3], 1.71 – 1.76 [m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 2.01 [ddm, $J = 3.8$ Hz, $J' = 8.6$ Hz, 2 H, 2(8)- H_α], 2.41 [ddm, $J = 3.5$ Hz, $J' = 8.2$ Hz, 2 H, 4(6)- H_α], 2.69 [dm, $J = 8.6$ Hz, 2 H, 2(8)- H_β], 2.73 [dm, $J = 8.2$ Hz, 2 H, 4(6)- H_β], 4.23 [t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, OCH_2], 7.24 – 7.29 [señal compleja, 6 H, 3'(3'')-H, 4'(4'')-H y 5'(5'')-H], 7.96 [m, 2 H, 6'(6'')-H].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 13.9 [CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 19.4 [CH_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 30.7 [CH_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 31.8 [C, C5], 49.8 [C, C3(7)], 57.3 [CH_2 , C2(8)], 59.2 [C, C1], 65.0 [CH_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 67.5 [CH_2 , C4(6)], 123.2 [CH, C6'(6'')], 126.8 (CH) y 127.1 (CH) [C3'(3'') y C5'(5'')], 128.1 [CH, C4'(4'')] 130.8 [C, C1'(1'')], 135.2 [C, C2'(2'')], 171.6 [C, CO].

IR (KBr) ν : 3058, 3021 y 2959 (Ar-CH), 1720 (C=O st), 1490, 1473, 1443, 1389, 1318, 1305, 1276, 1252, 1226, 1204, 1159, 1133, 1095, 1076, 1054, 994, 958, 900, 754, 742, 728, 640, 612 cm^{-1} .

EM (IE):

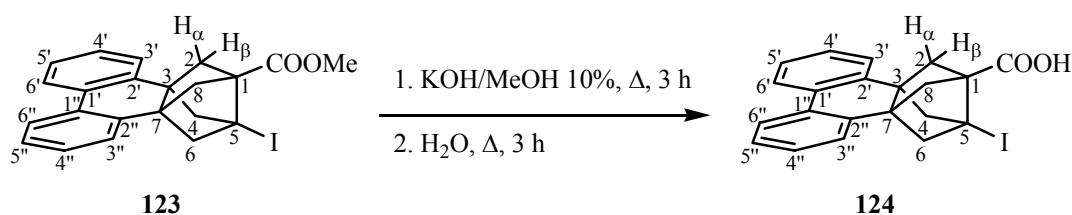
m/z (%): 358 [(M + H - I) $^+$, 14], 357 [(M - I) $^+$, 13], 356 [(M - HI) $^+$, 48], 316 [(M - C₃H₅I) $^+$, 26], 300 (21), 299 (22), 257 (56), 256 (53), 255 [(M - I - HCOOBu) $^+$, 100], 253 (28), 241 (37), 240 (39), 239 (42), 216 (49), 215 [(C₁₇H₁₁) $^+$, 73], 57 (45).

Análisis elemental:

Calculado para C ₂₅ H ₂₅ IO ₂ (484.38)	C	61.99 %	H	5.20 %	I	26.20 %
Encontrado	C	62.12 %	H	5.28 %	I	26.12 %

- Obtención del ácido 3,7-(2,2'-bifenil)-5-yodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1-carboxílico, **124**.

a) Por hidrólisis de 3,7-(2,2'-bifenil)-5-yodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1-carboxilato de metilo, **123**.



En un matraz de 250 mL provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se colocó **123** (2.38 g, 5.38 mmol) y disolución de KOH en MeOH al 10% (30 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se añadió agua (22 mL) y se mantuvo el reflujo durante 14 h más. La mezcla se dejó atemperar, se evaporó el metanol a presión reducida y la fase acuosa se diluyó (20 mL H₂O) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida obteniendo **124** (0.11 g) como sólido ligeramente amarillento. La fase acuosa se acidificó con disolución acuosa de HCl al 10%. El precipitado formado en la fase acuosa ácida se filtró a presión reducida lavando bien con agua. El sólido blanco obtenido se secó a presión reducida en presencia de P₂O₅, obteniendo **124** (2.00 g) como un sólido blanco. Rendimiento global del 92%.

Datos analíticos y espectroscópicos de **124**:

Punto de fusión: > 292 °C (desc.)

¹H-RMN (500 MHZ, CD₃OD) δ: 1.98 [ddm, J = 8.6 Hz, J' = 3.6 Hz, 2 H, 2(8)-H_α], 2.38 [ddm, J = 8.3 Hz, J' = 3.6 Hz, 2 H, 4(6)-H_α], 2.70 [dm, J = 8.6 Hz, 2 H, 2(8)-H_β], 2.77 [dm, J

= 8.3 Hz, 2 H, 4(6)-H_β], 4.88 (H móviles), 7.22 – 7.28 [señal compleja, 4 H, 4'(4'')-H y 5'(5'')-H], 7.31 – 7.37 [m, 2 H, 3'(3'')-H], 7.99 – 8.05 [m, 2 H, 6'(6'')-H].

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃ + gotas CD₃OD) δ: 31.5 [C, C5], 49.8 [C, C3(7)], 57.2 [CH₂, C2(8)], 59.4 [C, C1], 67.5 [CH₂, C4(6)], 123.1 [CH, C6'(6'')], 126.7 [CH, C3'(3'')], 127.0 [CH, C5'(5'')], 128.1 [CH, C4'(4'')], 130.8 [C, C1'(1'')], 135.2 [C, C2'(2'')], 174.0 [C, CO].

IR (KBr) ν: 3500 – 2300 (máx. a: 2981, 2937, 2890), 1698 (C=O st), 1490, 1474, 1444, 1420, 1317, 1304, 1277, 1253, 1235, 760, 729 cm⁻¹.

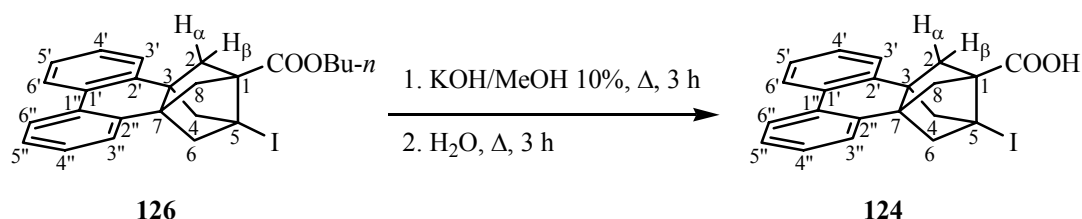
EM (IE):

m/z (%): 428 (M⁺, 5), 302 (23), 301 [(M – I)⁺, 100], 257 (26), 255 [(M – I – HCOOH)⁺, 28], 242 (21), 241 (21), 216 (26), 215 [(C₁₇H₁₁)⁺, 50].

Análisis elemental:

Calculado para C ₂₁ H ₁₇ IO ₂ (428.27)	C	58.90 %	H	4.00 %	I	29.63 %
Encontrado	C	58.88 %	H	4.04 %	I	29.25 %

b) Por hidrólisis de 3,7-(2,2'-bifenilen)-5-yodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1-carboxilato de butilo, **126.**

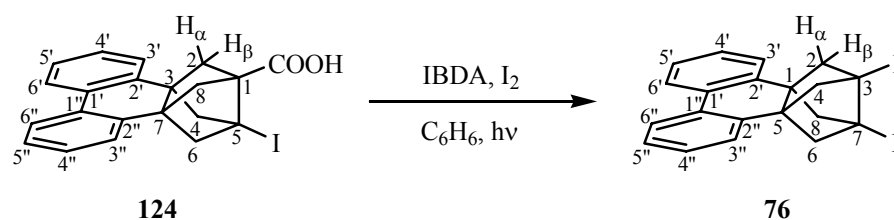


En un matraz de 25 mL provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se colocó **126** (100 mg, 0.21 mmol) y disolución de KOH en MeOH al 10% (5 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se añadió agua (4 mL) y se mantuvo el reflujo durante 3 h más. La mezcla se dejó atemperar, se evaporó el metanol a presión reducida y la fase acuosa

se acidificó con disolución acuosa de HCl 2N (5 mL). El precipitado formado en la fase acuosa ácida se filtró a presión reducida lavando bien con agua. El sólido blanco obtenido se secó a presión reducida en presencia de P_2O_5 , obteniendo **124** (86 mg, 93% de rendimiento) como un sólido blanco.

- **Obtención de 1,5-(2,2'-bifenilen)-3,7-divodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, 76.**

a) Por yododescarboxilación del ácido 3,7-(2,2'-bifenilen)-5-yodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1-carboxílico, **124**.



En un matraz de tres bocas de 50 mL de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte se preparó una suspensión de **124** (0.50 g, 1.17 mmol) en benceno anhidro (15 mL) y se añadió yodosobencenodiacetato (IBDA) (384 mg, 98%, 1.17 mmol) y I₂ (297 mg, 1.17 mmol). La mezcla se irradió con una bombilla de filamento de wolframio de 80 W a reflujo durante 4 h. La disolución se dejó atemperar, se añadió más IBDA (384 mg, 98%, 1.17 mmol) y I₂ (297 mg, 1.17 mmol) y la mezcla se continuó irradiando a reflujo de benceno durante 17 h más. La mezcla de reacción se dejó atemperar y se lavó con disolución acuosa de tiosulfato sódico al 10% (2 × 10 mL), salmuera (2 × 10 mL) y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad obteniendo 0.58 g de un residuo marronoso que se sometió a cromatografía en columna [Ø = 3.5 cm, 11.6 g gel de sílice 'flash'], eluyendo con hexano (100 mL) y mezclas de hexano/CH₂Cl₂ [95:5 (100 mL), 90:10 (600 mL) y 50:50 (100 mL)]. Al eluir con hexano/CH₂Cl₂ en la proporción 90:10 se obtuvieron las fracciones que contenían **76** como sólido blanco (0.52 g, 87% de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo por cristalización de CHCl₃/*n*-pentano 1:1 (16 mL).

Datos analíticos y espectroscópicos de **76**:

Punto de fusión: > 258 °C (desc.)(CHCl₃/*n*-pentano)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.38 [d, J = 7.3 Hz, 4 H, 2(4,6,8)-H_α], 2.83 [d, J = 7.3 Hz, 4 H, 2(4,6,8)-H_β], 7.19 [ddm, J = 7.5 Hz, J' = 2.0 Hz, 2 H, 3'(3'')-H], 7.24 [pseudo dt, J = 1.5 Hz, J' = 7.3 Hz, 2 H, 4'(4'')-H], 7.27 [pseudo dt, J = 1.8 Hz, J' = 7.3 Hz, 2 H, 5'(5'')-H], 7.96 [ddm, J = 7.5 Hz, J' = 1.5 Hz, 2 H, 6'(6'')-H].

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 42.7 [C, C3(7)], 50.7 [C, C1(5)], 67.8 [CH₂, C2(4,6,8)], 123.3 [CH, C6'(6'')], 126.7 [CH, C3'(3'')], 127.2 [CH, C5'(5'')], 128.2 [CH, C4'(4'')], 130.7 [C, C1'(1'')], 134.0 [C, C2'(2'')].

IR (KBr) ν: 2976, 1488, 1472, 1442, 1274, 1252, 1233, 1092, 974, 959, 840, 807, 759, 728, 633, 543 (C–I st) cm⁻¹.

EM (IE):

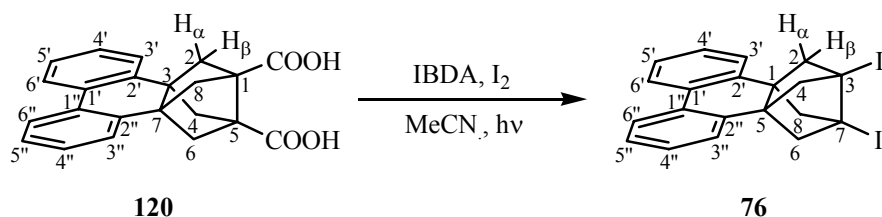
m/z (%): 510 [M⁺, 2], 383 [(M – I)⁺, 28], 257 (21), 256 [(M – 2I)⁺, 100], 255 (57), 241 (35), 216 (41), 215 (50).

Masa exacta:

Calculada para C₂₀H₁₆I₂: 509.9342

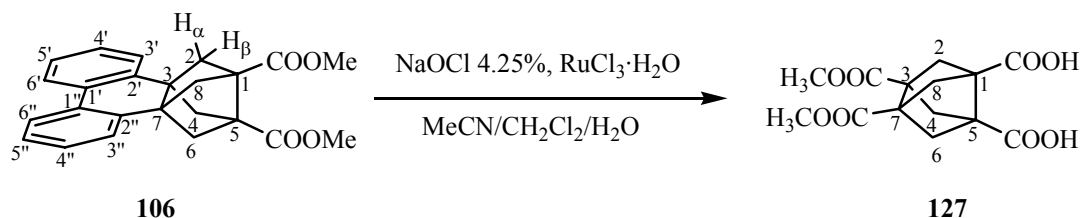
Hallada: 509.9360

b) Por doble yododescarboxilación del ácido 3,7-(2,2'-bifenilén)tríciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico, 120.



En un matraz de dos bocas de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte se preparó una suspensión de **120** (100 mg, 0.29 mmol) en acetonitrilo anhidro (6.5 mL) y se añadió yodosobencenodiacetato (IBDA) (210 mg, 98%, 0.64 mmol) y I₂ (160 mg, 0.63 mmol). La mezcla se irradió con una bombilla de 80 W a reflujo durante 3 h. La disolución se dejó atemperar, se añadió más IBDA (50 mg, 98%, 0.15 mmol) y I₂ (40 mg, 0.16 mmol) y la mezcla se continuó irradiando a reflujo de acetonitrilo durante 18 h más. La mezcla de reacción se dejó atemperar y se lavó con disoluciones acuosas de tiosulfato sódico al 10% (2 × 3 mL), salmuera (2 × 3 mL) y bicarbonato sódico saturado (3 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad obteniendo 140 mg de un residuo marronoso que se sometió a cromatografía en columna [Ø = 1.5 cm, 3 g gel de sílice ‘flash’], eluyendo con hexano (100 mL) y mezclas de hexano/CH₂Cl₂ [95:5 (100 mL) y 90:10 (50 mL)]. Al eluir con hexano/CH₂Cl₂ en la proporción 90:10 se obtuvieron las fracciones que contenían **76** como sólido blanco (90 mg, 61% de rendimiento).

- Obtención del ácido 3,7-bis(metoxycarbonil)triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico, **127**.



En un matraz de 2 L de capacidad provisto de agitación magnética, se preparó una disolución de **106** (3.00 g, 8.02 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (52 mL), acetonitrilo (52 mL) y agua (104 mL). A la disolución se le añadió RuCl₃·H₂O (100 mg, 0.48 mmol) y a continuación se añadió de golpe NaOCl 4.25 % (lejía doméstica Conejo[®] de Henkel, 1060 mL, aprox. 602 mmol). El sistema se cerró bien tapando con tapón de vidrio sujetado por pinza y se agitó vigorosamente durante 5 días. Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (4 × 100 mL) y se acidificó con HCl 2N (40 mL) enfriando externamente con baño de hielo hasta pH ácido (1–2). La fase acuosa ácida se extrajo con AcOEt (4 × 140 mL) y los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida obteniendo **127** como un sólido levemente amarillento (1.42 g). Las aguas ácidas se evaporaron a sequedad y el residuo se digirió con AcOEt (3 × 100 mL) que se secó (Na₂SO₄ anh.), se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida, obteniendo 0.70 g adicionales de **127**. Los sólidos se juntaron y se digirieron de AcOEt/*n*-pentano (1:1) obteniendo el diácido deseado **127**, como un sólido blanco (1.30 g, 52% de rendimiento).

La muestra analítica se obtuvo por cristalización de acetato de etilo/hexano.

Datos analíticos y espectroscópicos de **127**:

Punto de fusión: 238 – 239 °C (acetato de etilo/hexano)

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 2.23 [s ancho, 8 H, 2(4,6,8)- H_2], 3.68 (s, 6 H, CH_3O), 4.89 (s ancho, 2 H, COOH).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CD_3OD) δ : 52.6 (CH_3 , CH_3O), 53.3 [CH_2 , C2(4,6,8)], 58.9 (C) y 59.0 (C), [C1(5) y C3(7)], 173.0 (C) y 174.4 (C) [COOH y COOMe].

IR (KBr) ν : 3750 – 2800 (máx. a 3166), 1738, 1687 cm^{-1} .

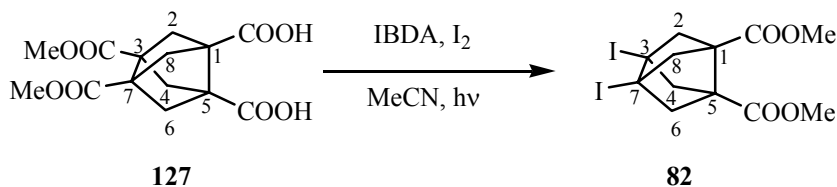
CG/EM (IE):

$t_r = 15.74$ min; m/z (%): 295 [$(\text{M} - \text{OH})^+$, 4], 281 [$(\text{M} - \text{CH}_3\text{O})^+$, 15], 234 [$(\text{M} - \text{HCOOMe} - \text{H}_2\text{O})^+$, 56], 195 (32), 190 (44), 163 (48), 162 (42), 131 (41), 119 (44), 103 (90), 91 (40), 77 (79), 65 (47), 59 [$(\text{COOMe})^+$, 100].

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_8$ (312.28)	C	53.85 %	H	5.16 %
Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_8 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ (325.79)	C	51.61 %	H	5.41 %
Encontrado	C	51.31 %	H	5.02 %

- **Obtención de 3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxilato de dimetilo, **82**.**



En un matraz de tres bocas de 500 mL de capacidad equipado con agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte se preparó una suspensión de **127** (3.90 g, 12.5 mmol) en acetonitrilo anhidro (250 mL). Se añadió I₂ (6.99 g, 27.5 mmol) y yodosobencenodiacetato (IBDA) (9.03 g, 98% pureza, 27.5 mmol) y la mezcla resultante se irradió a reflujo con una bombilla de 100 W durante 4 h. La disolución se dejó atemperar, se añadió más I₂ (6.99 g, 27.5 mmol) e IBDA (9.03 g, 98% pureza, 27.5 mmol) y se volvió a irradiar a reflujo durante 18 h. La disolución resultante se dejó atemperar, se evaporó el disolvente de reacción y el residuo resultante se redisolvió en CH₂Cl₂ (300 mL). La fase orgánica se lavó con disoluciones acuosas de tiosulfato sódico al 10% (3 × 100 mL), bicarbonato sódico saturado (3 × 100 mL) y salmuera (2 × 100 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida obteniendo 9.19 g de un residuo amarillento que se sometió a cromatografía en columna: [Ø = 3.5 cm, 30 g gel de sílice ‘flash’], eluyendo con hexano (200 mL) y mezclas de hexano/AcOEt [95:5 (100 mL), 90:10 (300 mL), 80:20 (500 mL) y 70:30 (100 mL)]. Al eluir con hexano/AcOEt en la proporción 80:20 se obtuvieron las fracciones que contenían **82** como sólido blanco (2.90 g, 49% de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo por cristalización de 100 mg en éter (10 mL) obteniendo **82** puro (73 mg).

Datos analíticos y espectroscópicos de **82**:

Punto de fusión: 165.6 – 166.4 °C

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.48 [s, 8 H, 2(4,6,8)- H_2], 3.70 [s, 6 H, OCH_3].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 41.0 [C, C3(7)], 52.3 [CH_3 , OCH_3], 58.8 [C, C1(5)], 61.4 [CH_2 , C2(4,6,8)], 168.9 [C, COOCH_3].

IR (KBr) ν : 2998, 2950, 2900, 2842, 1746 y 1735 ($\text{C}=\text{O}$ st), 1482, 1435, 1334, 1304, 1271, 1242, 1216, 1166, 1132, 1082, 964, 947, 817, 795, 755 cm^{-1} .

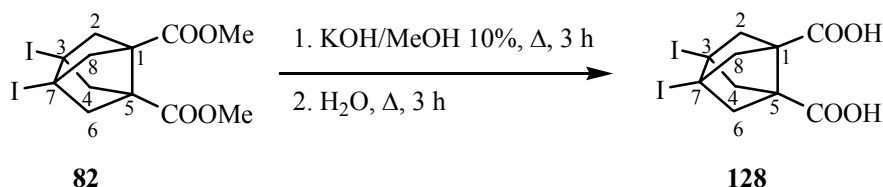
CG/EM (IE):

$t_r = 21.96$ min, m/z (%): 476 (M^+ , 1), 445 (9), 444 [$(\text{M} - \text{CH}_3\text{OH})^+$, 18], 317 [$(\text{M} - \text{I} - \text{CH}_3\text{OH})^+$, 27], 289 [$(\text{M} - \text{I} - \text{HCOOCH}_3)^+$, 79], 163 (20), 162 [$(\text{M} - 2\text{I} - \text{HCOOCH}_3)^+$, 100], 150 (25), 104 [$(\text{M} - 2\text{I} - 2\text{COOCH}_3)^+$, 27], 103 (82), 102 (28), 91 (22), 78 (25), 77 (49), 59 [$(\text{COOCH}_3)^+$, 45], 51 (37).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{I}_2\text{O}_4$ (476.05)	C	30.28 %	H	2.96 %	I	53.32 %
Encontrado	C	30.22 %	H	2.94 %	I	53.42 %

- **Obtención del ácido 3,7-divodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico, **128**.**



En un matraz de 50 mL provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se colocó **82** (730 mg, 1.53 mmol) y disolución de KOH en MeOH al 10% (9 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se añadió agua (7 mL) y se mantuvo el reflujo durante 3 h más. La mezcla se dejó atemperar, se evaporó el metanol a presión reducida y la fase acuosa se acidificó con disolución acuosa de HCl al 10% (8 mL). El precipitado formado en la fase acuosa ácida se filtró a presión reducida lavando con agua (3×8 mL). El sólido ligeramente amarillento obtenido se secó a presión reducida en presencia de P_2O_5 , obteniendo **128** (680 mg, 98% de rendimiento) como un sólido ligeramente amarillento.

La muestra analítica se obtuvo por cristalización de acetato de etilo/*n*-pentano (1/1).

Datos analíticos y espectroscópicos de **128**:

Punto de fusión: > 280 °C (desc.)

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 2.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 4 H) y 2.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 4 H) [2(4,6,8)- H_2], 4.90 [s, 2 H, 1(5)- COOH].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CD_3OD) δ : 42.3 [C, C3(7)], 60.4 [C, C1(5)], 62.7 [CH_2 , C2(4,6,8)], 172.2 [C, COOH].

IR (KBr) ν : 3400 – 2300 (máx. a 3092, 2992, 2942, 2713, 2613), 1715, 1674, 1475, 1412, 1290, 1269, 1232, 1214, 1178, 1136, 1110, 1066, 997, 961, 902, 866, 820, 772, 705, 689, 638 cm^{-1} .

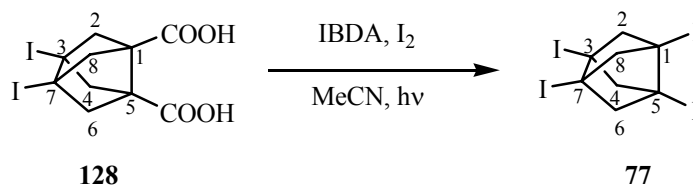
EM (IE):

m/z (%): 449 $[(M + H)^+]$, 2], 448 $[M^+]$, 1], 430 $[(M - H_2O)^+]$, 8], 403 $[(M - COOH)^+]$, 5], 402 (6), 358 $[(M - 2COOH)^+]$, 14], 304 (16), 303 $[(M - I - H_2O)^+]$, 18], 276 (77), 275 $[(M - I - HCOOH)^+]$, 89], 231 $[(M - I - 2COOH)^+]$, 31], 150 (33), 149 (76), 148 (76), 105 (42), 104 $[(M - 2I - 2COOH)^+]$, 100], 103 (56), 78 (51), 77 (63).

Análisis elemental:

Calculado para $C_{10}H_{10}I_2O_4$ (448.00)	C	26.81 %	H	2.25 %	I	56.65 %
Encontrado	C	27.19 %	H	2.32 %	I	56.13 %

- **Obtención de 1,3,5,7-tetrayodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **77**.**



En un matraz de dos bocas de 50 mL de capacidad equipado con agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte se preparó una suspensión de **128** (500 mg, 1.11 mmol) en acetonitrilo anhidro (26 mL). Se añadió I₂ (630 mg, 2.5 mmol) y yodosobencenodiacetato (IBDA) (810 mg, 98% pureza, 2.5 mmol). La mezcla resultante se irradió a reflujo con una bombilla de 100 W durante 4 h. La disolución se dejó atemperar y se añadió más I₂ (140 mg, 0.55 mmol) e IBDA (180 mg, 98% pureza, 0.56 mmol) y se continuó la irradiación a reflujo durante 18 h. La disolución resultante se dejó atemperar, se evaporó el disolvente de reacción y el residuo resultante se redisolvió en CH₂Cl₂ (40 mL). La fase orgánica se lavó con disoluciones acuosas de tiosulfato sódico al 10% (3 × 15 mL), bicarbonato sódico saturado (3 × 15 mL) y salmuera (2 × 25 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida obteniendo 460 mg de un residuo marronoso que se sometió a cromatografía en columna: [Ø = 3.5 cm, 10 g gel de sílice ‘flash’], eluyendo con hexano (500 mL) y mezclas de hexano/CH₂Cl₂ [95:5 (500 mL), 90:10 (500 mL) y 85:15 (500 mL)]. Al eluir con hexano se obtuvieron las fracciones que contenían **77** como sólido blanquinoso (340 mg, 50% de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo por cristalización de CH₂Cl₂.

Datos analíticos y espectroscópicos de **77**:

Punto de fusión: 305 – 306 °C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.64 [s, 8 H, 2(4,6,8)-H].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 39.7 [C, C1(3,5,7)], 69.5 [CH_2 , C2(4,6,8)].

IR (KBr) ν : 1469, 1263, 1236, 1227, 1119, 989, 952, 867, 773, 633 cm^{-1} .

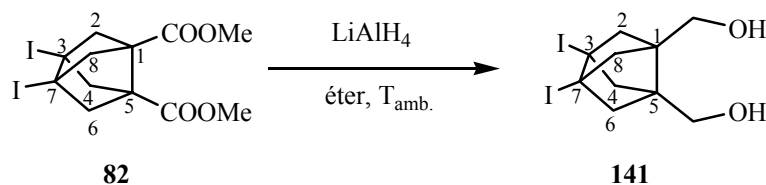
CG/EM (IE):

t_r = 27.60 min, m/z (%): 612 (M^+ , 1), 358 [$(\text{M} - 2\text{I})^+$, 39], 231 [$(\text{M} - 3\text{I})^+$, 42], 104 [$(\text{M} - 4\text{I})^+$, 100], 103 (29), 78 (23), 77 (20).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{I}_4$ (611.77)	C	15.71 %	H	1.32 %	I	82.98 %
Encontrado	C	15.87 %	H	1.34 %	I	83.03 %

- **Obtención de 1,5-bis(hidroxitometil)-3,7-divodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **141**.**



En un matraz de tres bocas de 250 mL de capacidad equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una suspensión de LiAlH_4 (730 mg, 95% pureza, 18.4 mmol) en éter dietílico anhidro (25 mL). Sobre la suspensión se añadió gota a gota una disolución de **82** (2.50 g, 5.25 mmol) en éter dietílico anhidro (170 mL) y se dejó reaccionar con agitación durante 1 h a temperatura ambiente (controlando la reacción por TLC hasta desaparición del producto de partida). Se añadió cuidadosamente agua (125 mL) sobre la suspensión resultante y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con éter (3×125 mL) y la fase y los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida obteniendo **141** (2.03 g, 93% de rendimiento) como sólido blanco ligeramente amarillento. La muestra analítica se obtuvo por cristalización de éter dietílico/*n*-pentano (1:2).

Datos analíticos y espectroscópicos de **141**:

Punto de fusión: 186.5 – 188.5 °C (éter dietílico/*n*-pentano)

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 2.13 (d ancho, $J = 9.9$ Hz, 4 H) y 2.17 (d ancho, $J = 9.9$ Hz, 4 H) [2(4,6,8)-H], 3.83 [s, 4 H, OCH_2], 4.84 [s, H móviles, 2 OH].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CD_3OD) δ : 44.7 [C, C3(7)], 56.4 [C, C1(5)], 61.2 [CH_2 , CH_2OH], 62.9 [CH_2 , C2(4,6,8)].

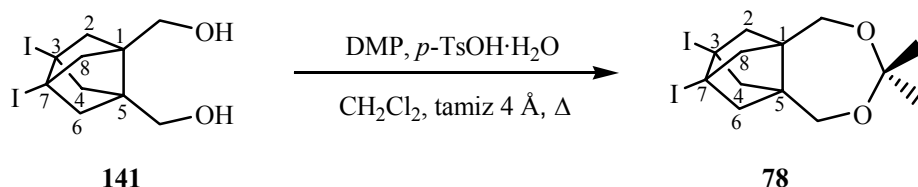
IR (KBr) ν : 3343 y 3267 (OH st.), 2993, 2980, 2966, 2936, 2915, 2887, 2853, 2831, 1474, 1461, 1438, 1348, 1231, 1216, 1183, 1134, 1114, 1030, 1016, 978, 959, 737 cm^{-1} .

EM (IE), m/z (%): 420 (M^+ , 5), 372 (23), 275 (31), 261 (22), 257 (25), 245 (42), 148 (66), 147 (21), 135 (27), 130 (67), 129 (30), 120 (29), 119 (46), 118 (70), 117 [$(C_9H_9)^+$, 100], 115 (39), 105 (39), 92 (22), 91 (92), 79 (64), 78 (33), 77 (54), 65 (30), 57 (28), 55 (28), 53 (22), 51 (30).

Análisis elemental:

Calculado para $C_{10}H_{14}I_2O_2$ (420.03)	C	28.60 %	H	3.36 %	I	60.43 %
Encontrado	C	28.52 %	H	3.32 %	I	60.72 %

- Obtención de 3,7-divido-1,5-[isopropilidenbis(oximetilen)]triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **78**.^a



En un matraz de tres bocas de 250 mL de capacidad equipado con agitación magnética, refrigerante de reflujo y tubo de CaCl_2 se preparó una suspensión de **141** (1.65 g, 3.97 mmol) en diclorometano anhidro (85 mL). Se añadió ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (46 mg, 0.24 mmol), 2,2-dimetoxipropano (2.2 mL, 17.5 mmol) y tamiz molecular de 4 Å y la mezcla se calentó a reflujo durante tres h. La disolución resultante se dejó atemperar y se añadió carbonato potásico sólido (100 mg aprox.). La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad obteniendo **78** como sólido blanco (1.76 g, 96% de rendimiento).

La muestra analítica se obtuvo por cristalización de éter dietílico en la nevera a 4 °C.

Datos analíticos y espectroscópicos de **78**:

Punto de fusión: 144 – 144.5 °C (éter dietílico)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 [s, 6 H, CH_3], 2.17 [m, 8 H, 2(4,6,8)- H_2], 3.86 [s, 4 H, CH_2O].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 24.3 [señal ancha, CH_3 , CH_3], 43.7 [C, C3(7)], 55.5 [C, C1(5)], 61.9 [CH_2 , C2(4,6,8)], 62.1 [CH_2 , CH_2O], 101.8 [C, O-C(CH_3)₂-O].

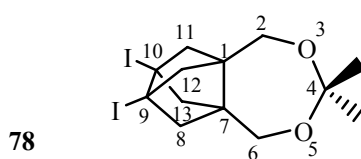
CG/EM (IE):

$t_r = 21.8$ min, m/z (%): 445 $[(M - CH_3)^+]$, 1], 402 $[(M - C_3H_6O)^+]$, 2], 372 $[(M - C_4H_8O_2)^+]$, 15], 303 (19), 275 (36), 245 (35), 148 (42), 130 (46), 120 (26), 119 (33), 118 $[(M - C_4H_8O_2 - I_2)^+]$, 100], 117 (70), 115 (25), 105 (20), 91 (54), 79 (23), 78 (22), 77 (25), 58 (22).

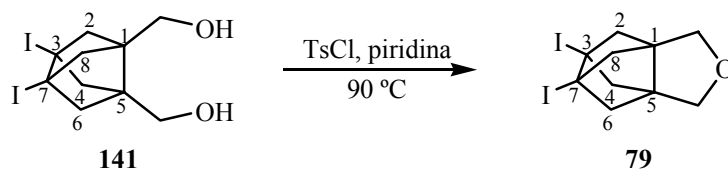
Análisis elemental:

Calculado para $C_{13}H_{18}I_2O_2$ (460.09)	C	33.94 %	H	3.94 %	I	55.16 %
Encontrado	C	33.95 %	H	3.89 %	I	55.11 %

- a) Nombre alternativo, obtenido con programa POLCYC: 4,4-dimetil-9,10-diiodo-3,5-dioxatetraciclo[7.2.1.1^{7,10}.0^{1,7}]tridecano.



- Obtención de 1,5-(oxidimetilen)-3,7-divodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **79**.^a



En un matraz de 10 mL de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se preparó una disolución de **141** (500 mg, 1.19 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (TsCl) (460 mg, 98% pureza, 2.38 mmol) en piridina (2.5 mL). La disolución se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar y se acidificó con disolución acuosa de HCl 2N (13 mL). La fase acuosa ácida se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 13 mL) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (2 × 13 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad obteniendo 480 mg de un residuo ligeramente marronoso que se sometió a cromatografía en columna [Ø = 1.5 cm, 6 g gel de sílice 'flash'], eluyendo con hexano (10 mL) y mezclas de hexano/AcOEt [80:20 (100 mL) y 60:40 (100 mL)]. Al eluir con hexano/AcOEt en la proporción 80:20 se obtuvieron las fracciones que contenían **79** como sólido blanco (440 mg, 92% de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo por cristalización de éter dietílico/*n*-pentano 1:1.

Datos analíticos y espectroscópicos de **79**:

Punto de fusión: 176 – 176.5 °C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.10 (d, J = 7.8 Hz, 4 H) y 2.36 (d, J = 7.8 Hz, 4 H) [2(4,6,8)-H₂], 3.74 (s, 4 H, CH₂O).

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 44.3 [C, C3(7)], 60.7 [CH₂, C2(4,6,8)], 62.2 [C, C1(5)], 67.6 [CH₂, CH₂O].

IR (KBr) ν : 2976, 2938, 2915, 2890, 2852, 1474, 1456, 1348, 1282, 1262, 1236, 1221, 1178, 1160, 1142, 1101, 1076, 1024, 1004, 947, 924, 902, 890, 830, 793, 712, 673, 615 cm^{-1} .

CG/EM (IE):

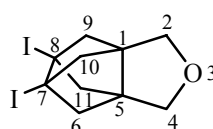
$t_r = 19.45$ min; m/z (%): 402 [M^+ , 2], 275 [$(M - I)^+$, 37], 245 (11), 148 [$(M - 2I)^+$, 45], 130 (59), 120 (31), 119 (42), 118 (100), 117 (95), 115 (33), 105 (24), 91 (75), 79 (34), 78 (32), 77 (46), 65 (30), 53 (21), 52 (22), 51 (43).

Análisis elemental:

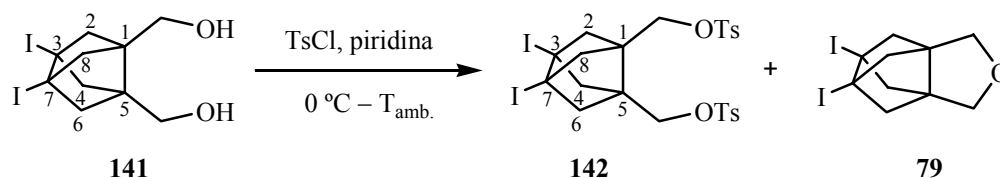
Calculado para $C_{10}H_{12}I_2O$ (402.01)	C	29.88 %	H	3.01 %	I	63.13 %
Encontrado	C	30.17 %	H	2.90 %	I	62.97 %

a) Nombre alternativo, obtenido con programa POLCYC: 7,8-diiodo-3-oxatetraciclo[5.2.1.1^{5,8}.0^{1,5}]undecano.

79



- **Obtención de 1,5-bis(*p*-toluensulfoniloximetil)-3,7-divodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **142**.**



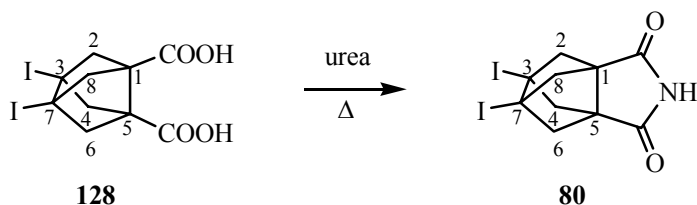
En un matraz de 5 mL de capacidad equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una disolución de **141** (200 mg, 0.48 mmol) en piridina (0.5 mL). La disolución se enfrió con baño de hielo, se añadió gota a gota una disolución de cloruro de tosilo (210 mg, 98% pureza, 1.08 mmol) en piridina (0.5 mL) y la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 1 h a 0 °C. Pasado este tiempo, se retiró el baño y se dejó reaccionar 24 h más a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa de HCl 2N fría (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 × 5 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 × 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida obteniendo un sólido (230 mg), que se sometió a cromatografía en columna: [Ø = 1.5 cm, 4.6 g gel de sílice ‘flash’], eluyendo con hexano (100 mL) y mezclas de hexano/AcOEt [95:5 (100 mL), 90:10 (100 mL) y 80:20 (200 mL)]. En orden de elución se obtuvieron: una mezcla (80 mg) que contenía **79** y un producto no simétrico (RMN de ¹H) y **142** (92 mg) como sólido blanco (26% de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo por cristalización de diclorometano/éter dietílico (1:1, 1.4 mL) obteniendo **142** (46 mg, 13% de rendimiento) como sólido cristalino transparente.

Datos analíticos y espectroscópicos de **142**:

Punto de fusión: 153 – 154 °C

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.04 (d, J = 8.0 Hz, 4 H) y 2.16 (d, J = 8.0 Hz, 4 H) [2(4,6,8)-H₂], 2.47 (s, 6 H, 2Ar-CH₃), 4.22 (s, 4 H, CH₂-OTs), 7.38 [d, J = 8.0 Hz, 4 H, Ar-3(5)-H tosilo], 7.75 [d, J = 8.0 Hz, 4 H, Ar-2(6)-H tosilo].

- Obtención de 3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboximida, **80.**



En un matraz de 10 mL provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se colocó **128** (237 mg, 0.53 mmol) y urea (160 mg, 2.64 mmol). La mezcla se fundió a 130 °C y se calentó a 180 °C durante 30 minutos. El sólido negruzco resultante se dejó atemperar, se disolvió en agua (20 mL) y se extrajo con éter dietílico (6 × 10 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó a sequedad obteniendo **80** (167 mg, 74% de rendimiento) como sólido blanquinoso.

La muestra analítica se obtuvo por cristalización de éter dietílico.

Datos analíticos y espectroscópicos de **80**:

Punto de fusión: > 219 °C (desc.)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.42 [d, J = 8.0 Hz, 4 H, 2(4,6,8)-H], 2.68 [d, J = 8.0 Hz, 4 H, 2(4,6,8)-H], 7.60 – 7.80 [s ancho, 1 H, NH].

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.50 [s, 8 H, 2(4,6,8)-H₂], 11.15 [s ancho, 1 H, NH].

¹³C-RMN (75.4 MHz, DMSO-d₆) δ: 44.0 [C, C3(7)], 58.5 [C, C1(5)], 58.8 [CH₂, C2(4,6,8)], 173.4 [C, CO].

IR (KBr) ν: 3400 – 2700 (máx. a 3200, 3074, 2996, 2946), 1768 y 1706 (C=O st), 1475, 1381, 1341, 1311, 1273, 1143, 1097, 1069, 1055, 961, 835, 775, 731, 707, 617 cm⁻¹.

EM (IE):

m/z (%): 429 [M^+ , 2], 358 $[(M - \text{CONHCO})^+]$, 2], 302 $[(M - I)^+]$, 8], 259 $[(M - I - \text{CONH})^+]$, 10], 231 $[(M - I - \text{CONHCO})^+]$, 97], 105 (12), 104 $[(M - 2I - \text{CONHCO})^+]$, 100], 103 (33), 78 (28), 77 (30), 63 (20).

Masa exacta:

EM (ESI negativo), m/z (%): 429 (9), 428 $[(M - H)^-]$, 100].

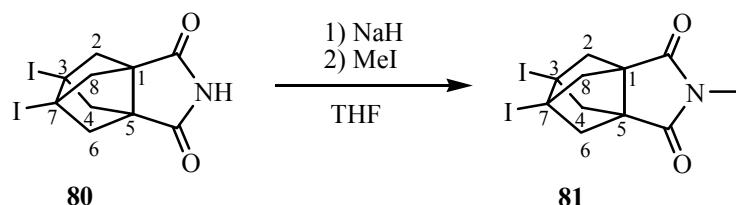
EM (masa exacta):

Calculado para $C_{10}H_8I_2NO_2$ $[(M - H)^-]$: 427.8639

Encontrado: 427.8647

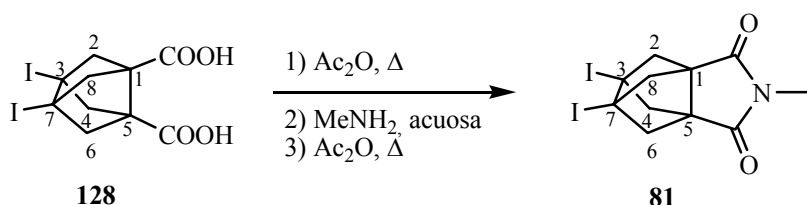
- Obtención de 3,7-diiodo-*N*-metiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboximida, **81**.

a) Por metilación de la imida **80**.



En un matraz de 10 mL provisto de agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una suspensión de **80** (160 mg, 0.37 mmol) y NaH (24 mg, 0.5 mmol aprox., 45-55% en aceite mineral) en THF anhidro (2 mL) y la suspensión se agitó durante 30 minutos. Se añadió MeI (0.4 mL, 6.4 mmol) y se continuó la agitación durante 1 h. Se añadió más MeI (0.4 mL, 6.4 mmol) y la disolución resultante se mantuvo en agitación durante 15 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se filtraron a través de un filtro de HPLC y se evaporaron a sequedad a presión reducida, obteniendo **81** (119 mg, 72% de rendimiento) como sólido ligeramente amarillento.

b) A partir de **128**.



En un matraz de 10 mL provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se colocó **128** (100 mg, 0.22 mmol) y anhídrido acético (2 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se dejó atemperar, se evaporó el anhídrido acético en exceso y el ácido acético a presión reducida y se obtuvo un sólido ligeramente amarillento (97 mg). Este residuo se

disolvió en tolueno (0.5 mL), se añadió MeNH₂ acuosa al 40% (0.02 mL, 0.24 mmol) y se mantuvo en agitación durante 2.5 h. La suspensión resultante se evaporó a presión reducida obteniendo un residuo amarillento (111 mg). Por reacción de éste con anhídrido acético (2 mL) a reflujo durante 1 h y posterior evaporación del disolvente a presión reducida, se obtuvo un residuo amarillento (108 mg) que se sometió a cromatografía en columna: [Ø = 1.5 cm, 1.2 g alúmina neutra], eluyendo con heptano (50 mL) y mezclas de heptano/AcOEt [95:5 (50 mL), 90:10 (50 mL), 85:15 (100 mL) y 80:20 (100 mL)]. Al eluir con heptano/AcOEt en proporciones 95:5 y 90:10 se obtuvieron las fracciones que contenían **81** como sólido blanco (97 mg, 98% de rendimiento global).

La muestra analítica se obtuvo por cristalización de AcOEt/*n*-pentano (1:1).

Datos analíticos y espectroscópicos de **81**:

Punto de fusión: 176 – 177 °C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.34 (d, J = 8.1 Hz, 4 H) y 2.69 (d, J = 8.1 Hz, 4 H) [2(4,6,8)-H_α y 2(4,6,8)-H_β], 3.01 [s, 3 H, Me].

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 25.3 (CH₃, Me), 42.1 [C, C3(7)], 57.8 [C, C1(5)], 60.1 [CH₂, C2(4,6,8)], 171.8 [C, C=O].

IR (KBr) ν: 2995, 2946, 2907, 1764 y 1699 (C=O st), 1419, 1372, 1318, 1266, 1126, 1114, 1012, 964, 836, 795, 735 cm⁻¹.

CG/EM (IE):

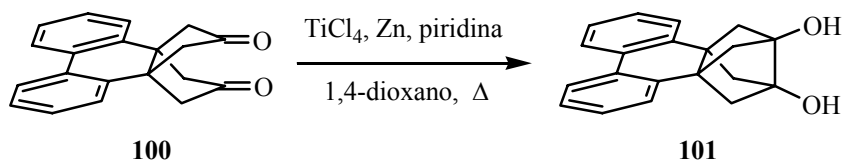
t_r = 21.4 min, m/z (%): 443 (M⁺, 2), 316 [(M – I)⁺, 39], 231 [(M – I – CONMeCO)⁺, 85], 132 (11), 105 (10), 104 [(M – 2I – CONMeCO)⁺, 100], 103 (20).

Análisis elemental:

Calculado para C₁₁H₁₁ I₂NO₂ (443.02) C 29.82 % H 2.50 % N 3.16 % I 57.29 %

Encontrado C 29.88 % H 2.32 % N 3.13 % I 56.95 %

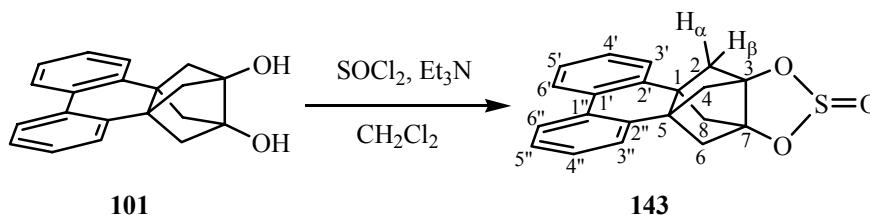
- Obtención de 3,7-(2,2'-bifenilén)triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-diol, **101**.¹⁰²



En un matraz de tres bocas de 1 L de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, embudo de adición de presión compensada, agitación magnética y atmósfera inerte, se preparó una suspensión de tetracloruro de titanio (34.5 mL, 312 mmol) en 1,4-dioxano (480 mL). Se le añadió piridina (16 mL) y zinc en polvo (41.7 g, 625 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. A continuación se añadió gota a gota una disolución de la dicetona **100** (9.00 g, 31.3 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL) y se mantuvo el reflujo durante 18 h más. Se dejó atemperar y se adicionó disolución acuosa de K₂CO₃ al 10% (1050 mL) hasta pH básico. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (450 mL) y se filtró sobre Celite[®] lavando el sólido con CH₂Cl₂ (3 × 150 mL). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con HCl 2N (3 × 230 mL) y salmuera (2 × 230 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida obteniéndose el pinacol **101** (8.39 g, 92% de rendimiento) como sólido amarillento, los datos espectroscópicos del cual correspondían a los descritos en la bibliografía.

- Obtención del ácido 3,7-sulfonildioxitriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico, 104.

a) Obtención de 1,5-(2,2'-bifenilen)-3,7-sulfonildioxitriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, 143.¹⁰⁴

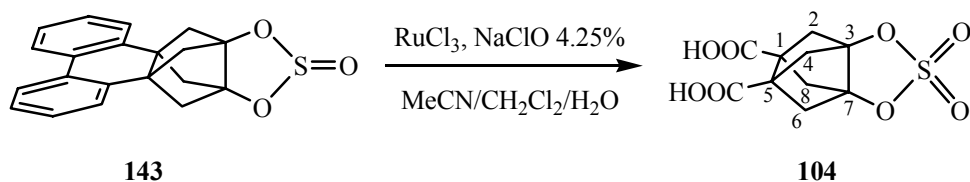


En un matraz de tres bocas de 250 mL de capacidad, provisto de tubo de CaCl_2 , termómetro de baja temperatura y agitación magnética, se preparó una suspensión de **101** (4.81 g, 16.6 mmol) en CH_2Cl_2 (55 mL). A la suspensión se le añadió trietilamina (9.5 mL, 67.7 mmol) y se enfrió con baño de acetona/nieve carbónica a -15°C . A continuación se añadió gota a gota una disolución de cloruro de tionilo (2 mL, 27.3 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL). Acabada la adición, se retiró el baño y la mezcla se dejó reaccionar durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (100 mL) y se añadió agua (55 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 10% (2×70 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida obteniéndose el sulfito **143** (5.57 g, 100% de rendimiento) como una espuma marronosa que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.45 [dd, $J = 8.1$ Hz, $J' = 3.6$ Hz, 2 H, 2(8)- H_β], 2.52 [d, $J = 8.1$ Hz, 2 H, 2(8)- H_α], 2.61 [d, $J = 7.8$ Hz, 2 H, 4(6)- H_α], 2.79 [dd, $J = 7.8$ Hz, $J' = 3.6$ Hz, 2 H, 4(6)- H_β], 7.20 – 7.30 [señal compleja, 6 H, 3'(3'')-H, 4'(4'')-H y 5'(5'')-H], 7.90 – 7.96 [señal compleja, 2 H, 6'(6'')-H].

¹⁰⁴ R. A. Fernandes, P. Kumar, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 2921-2923.

b) Oxidación de **143** a **104**.



En un matraz de 2 L de capacidad provisto de agitación magnética se preparó una disolución de **143** (5.57 g, 16.6 mmol) en una mezcla de CH_2Cl_2 (95 mL), acetonitrilo (95 mL) y agua (190 mL). A la disolución se le añadió $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (206 mg, 0.99 mmol) y a continuación se añadió de golpe NaOCl 4.25% (lejía doméstica Conejo[®] de Henkel, 1500 mL, aprox. 856 mmol). El sistema se cerró bien tapando con tapón de vidrio sujetado por pinza y se agitó vigorosamente durante 5 días. Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (4×250 mL) y se acidificó con HCl 2N (235 mL) hasta pH ácido (1-2). La fase acuosa ácida se extrajo con AcOEt (4×250 mL) y los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida obteniendo un residuo ligeramente amarillento (3.40 g). El residuo se lavó con AcOEt/n -pentano 1:1 (40 mL) obteniendo el diácido deseado **104**, como un sólido blanco (1.84 g, 38% de rendimiento). La muestra analítica de **104** se obtuvo por cristalización de AcOEt/n -pentano (1:1).

Datos analíticos y espectroscópicos de **104**:

Punto de fusión: > 237 °C desc. (AcOEt)

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 2.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 4 H) y 2.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 4 H) [2(4,6,8)- H_2], 4.87 [s ancho, 2 H, 2 COOH y H_2O].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, DMSO-d_6) δ : 48.7 [CH_2 , C2(4,6,8)], 51.0 [C, C1(5)], 87.8 [C, C3(7)], 170.6 [C, COOH].

IR (KBr) ν : 3650 – 2500 (máx. a 3447, 3016, OH st y CH st), 1718, 1482, 1430, 1394, 1307, 1280, 1236, 1211, 1131, 999, 899, 829, 810 cm^{-1} .

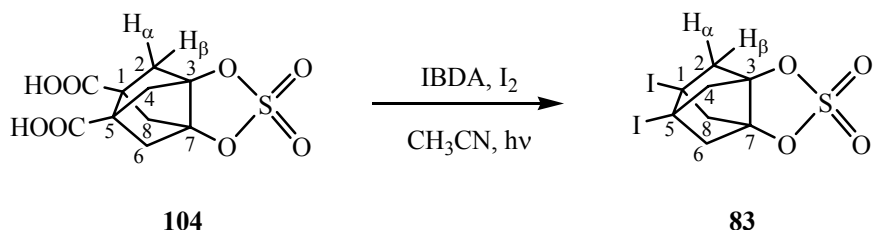
EM (IQ):

m/z (%): 319 $[(M + C_2H_5)^+]$, 9], 305 $[(M + CH_3)^+]$, 26], 292 (13), 291 $[(M + H)^+]$, 100], 275 (33), 273 (52), 195 (15), 193 (34), 175 (14), 165 (24), 149 (17), 147 (19), 65 (20).

Análisis elemental:

Calculado para $C_{10}H_{10}O_8S$ (290.25)	C	41.38 %	H	3.47 %	S	11.05 %
Encontrado	C	41.34 %	H	3.53 %	S	10.55 %

- **Obtención de 1,5-sulfonildioxi-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **83**.**



En un matraz de tres bocas de 500 mL de capacidad equipado con refrigerante de reflujo, agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una suspensión de **104** (4.00 g, 13.8 mmol) en acetonitrilo anhidro (270 mL). Se añadió yodosobencenodiacetato (IBDA) (9.96 g, 98%, 30.3 mmol) y yodo (7.71 g, 30.3 mmol) y la mezcla resultante se irradió a reflujo con una bombilla de wolframio de 100 W durante 4 h. La disolución resultante se dejó atemperar, se añadió más IBDA (9.96 g, 98%, 30.3 mmol) y yodo (7.71 g, 30.3 mmol) y se volvió a irradiar durante 18 h más. La disolución se evaporó a sequedad y el residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (300 mL) y se lavó con disoluciones acuosas de tiosulfato sódico al 10% (3 × 110 mL), bicarbonato sódico saturado (3 × 110 mL) y salmuera (2 × 110 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida obteniendo un residuo (2.63 g) que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [Ø = 5 cm, 30 g] eluyendo con hexano (100 mL) y mezclas de CH₂Cl₂/hexano [10:90 (100 mL), 20:80 (100 mL), 30:70 (300 mL), 40:60 (200 mL), 50:50 (100 mL)]. Al eluir con CH₂Cl₂/hexano 30:70 y 40:60 se obtuvo **83** como sólido blanco (2.11 g, 34% de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo por cristalización de CH₂Cl₂/*n*-pentano (1:1).

Datos analíticos y espectroscópicos de **83**:

Punto de fusión: 216 – 217 °C (CH₂Cl₂/*n*-pentano)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.55 (d, J = 8.1 Hz, 4 H) y 2.85 (d, J = 8.1 Hz, 4 H) [2(4,6,8)-H_α y 2(4,6,8)-H_β].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 32.5 [C, C3(7)], 58.8 [CH_2 , C2(4,6,8)], 86.1 [C, C1(5)].

IR (KBr) ν : 1476, 1403, 1274, 1254, 1211, 1145, 1131, 1089, 1059, 1003, 979, 960, 891, 875, 832, 805, 703, 670, 646 cm^{-1} .

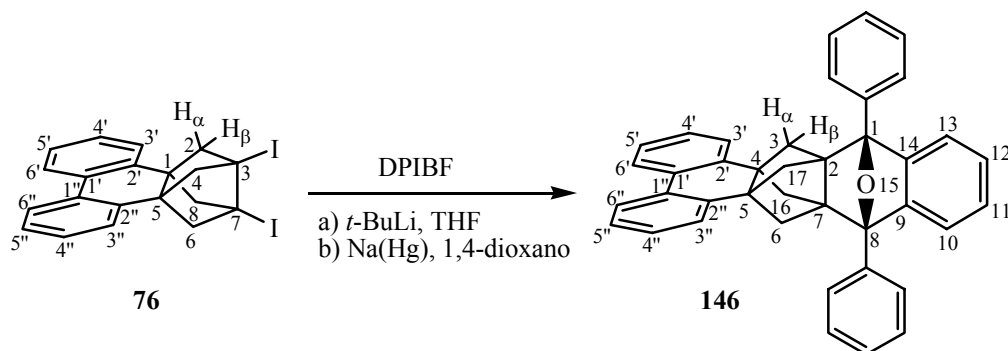
CG /EM (IE):

t_r = 25.23 min, m/z (%): 454 (M^+ , 1), 356 [$(\text{M} - \text{H}_2\text{SO}_4)^+$, 9], 229 [$(\text{M} - \text{H}_2\text{SO}_4 - \text{I})^+$, 48], 200 [$(\text{M} - 2\text{I})^+$, 21], 119 (19), 103 (12), 102 [$(\text{M} - \text{H}_2\text{SO}_4 - 2\text{I})^+$, 100], 91 (27), 80 (24), 79 (31), 65 (15), 52 (18).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{I}_2\text{O}_4\text{S}$ (454.02)	C	21.16 %	H	1.78 %	S	7.06 %	I	55.90 %
Encontrado	C	21.38 %	H	1.60 %	S	7.09 %	I	55.80 %

- Obtención de 4,5-(2,2'-bifenil)-1,8-difenil-15-oxahexaciclo
[6.6.1.1^{2,5}.1^{4,7}.0^{2,7}.0^{9,14}]heptadeca-9,11,13-trieno, **146**.^a



a) Por reacción de 1,5-(2,2'-bifenil)-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano **76**, con *t*-BuLi en presencia de 1,3-difenilisobenzofurano **39**.

En un matraz de dos bocas de 25 mL de capacidad equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una disolución de **76** (220 mg, 0.43 mmol) y 1,3-difenilisobenzofurano (DPIBF) (140 mg, 0.52 mmol) en THF anhidro (6.5 mL). La disolución se enfrió a $-64\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó gota a gota disolución de *t*-BuLi (1,7 M en pentano, 0.5 mL, 0.85 mmol). La mezcla se dejó reaccionar durante 30 min a $-64\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después se dejó atemperar. Se añadió MeOH (3 mL) y agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico ($3 \times 10\text{ mL}$). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida obteniendo un sólido de color amarillo intenso (286 mg) que se sometió a cromatografía en columna: [$\varnothing = 2\text{ cm}$, 6 g gel de sílice 'flash'], eluyendo con hexano (400 mL) y mezclas de hexano/ CH_2Cl_2 [95:5 (100 mL), 90:10 (200 mL), 80:20 (200 mL) y finalmente CH_2Cl_2 (100 mL)]. Al eluir con hexano/ CH_2Cl_2 en la proporción 90:10 se obtuvieron las fracciones que contenían **146** como sólido amarillento (155 mg, 68% de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo por cristalización de isopropanol (15 mL) como sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de **146**:

Punto de fusión: 208 – 210 °C (isopropanol)

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.64 [dd, $J = 8.0$ Hz, $J' = 3.7$ Hz, 2 H, 3(16)- H_β], 2.02 [dm, $J = 8.0$ Hz, 2 H, 6(17)- H_α], 2.15 [dm, $J = 8.0$ Hz, 2 H, 3(16)- H_α], 2.28 [ddm, $J = 8.0$ Hz, $J' = 3.7$ Hz, 2 H, 6(17)- H_β], 7.04 [dd, $J = 5.2$ Hz, $J' = 3.0$ Hz, 2 H, 10(13)-H], 7.05 [dd, $J = 7.5$ Hz, $J' = 1.0$ Hz, 1 H, 3'-H], 7.09 – 7.22 [señal compleja, 5 H, 3''-H, 4'-H, 4''-H, 5'-H y 5''-H], 7.19 [dd, $J = 5.2$ Hz, $J' = 3.0$ Hz, 2 H, 11(12)-H], 7.35 [tt, $J = 7.5$ Hz, $J' = 1.5$ Hz, 2 H, H_{para} fenilo], 7.43 [tm, $J = 7.5$ Hz, 4 H, H_{meta} fenilo], 7.63 [dm, $J = 7.5$ Hz, 4 H, H_{orto} fenilo], 7.88 [d ancho, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 6''-H], 7.90 [dd, $J = 8.3$ Hz, $J' = 0.8$ Hz, 1 H, 6'-H].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 52.3 [C, C4], 53.2 [C, C5], 56.2 [CH_2 , C3(16)], 56.4 [CH_2 , C6(17)], 64.8 [C, C2(7)], 87.7 [C, C1(8)], 120.0 [CH, C10(13)], 122.8 [CH, C6''], 122.9 [CH, C6'], 125.6 [CH, C_{orto} fenilo], 126.7 [CH, C11(12)], 126.4 (CH), 126.6 (CH), 127.0 (CH) y 127.2 (CH) [C3', C3'', C5' y C5''], 127.5 [CH, C_{para} fenilo], 127.7 [CH, C4'], 127.8 [CH, C4''], 128.4 [CH, C_{meta} fenilo], 130.7 [C, C1''], 130.9 [C, C1'], 137.0 [C, C2'], 137.7 [C, C_{ipso} fenilo], 137.8 [C, C2''], 147.7 [C, C9(14)].

IR (KBr) ν : 3060, 3026, 2963, 2931, 2883, 1720, 1601, 1488, 1446, 1306, 1275, 1074, 1054, 981, 747, 728, 698, 671 cm^{-1} .

EM (IE):

m/z (%): 526 (M^+ , 12), 421 (10), 297 (26), 292 (30), 271 (62), 270 [$(\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O})^+$, 100], 241 (27), 216 (31), 215 [$(\text{C}_{17}\text{H}_{11})^+$, 35], 205 (22), 193 (18), 105 (46), 77 (28).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{30}\text{O}$ (526.68)	C	91.22 %	H	5.74 %
Encontrado	C	91.38 %	H	5.81 %

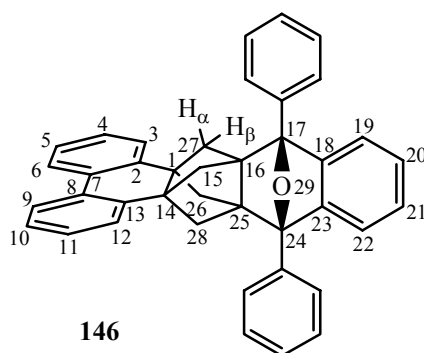
Masa exacta:

Calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{30}\text{O}$	526.2297
Encontrada	526.2305

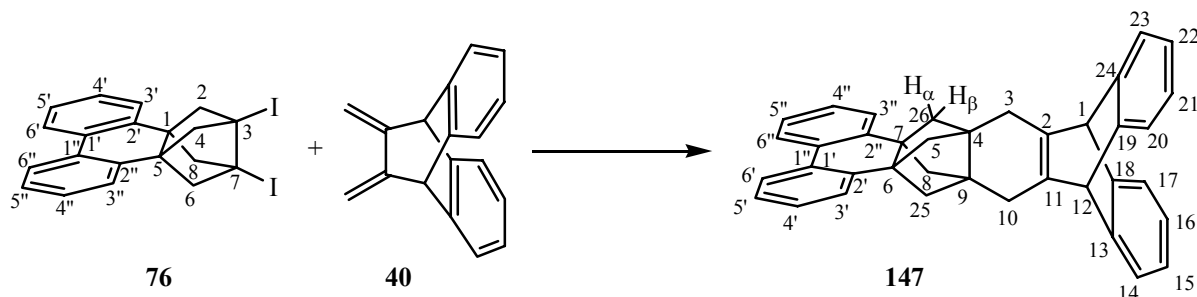
b) Por reacción de 76 con amalgama de Na al 0.45% en presencia de 1,3-difenilisobenzofurano 39.

En un matraz de tres bocas de 50 mL de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera inerte se colocó mercurio (13.3 g) y Na en pequeñas porciones (60 mg, 2.6 mmol). La mezcla se calentó ligeramente a la llama de un mechero Bunsen hasta formar la amalgama (0.45%). La mezcla se dejó atemperar, se añadió 1,4-dioxano anhidro (1.5 mL) y rápidamente **76** (100 mg, 0.20 mmol) y 1,3-difenilisobenzofurano (60 mg, 0.22 mmol) y la mezcla se agitó durante 19 h protegida de la luz. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y el filtro se lavó con éter dietílico (3 × 10 mL). El filtrado y lavados reunidos se evaporaron a sequedad obteniendo un residuo amarillento (110 mg) que se sometió a cromatografía en columna: [\emptyset = 1.5 cm, 4 g gel de sílice 'flash'], eluyendo con hexano (200 mL) y mezclas de hexano/CH₂Cl₂ [95:5 (100 mL) y 90:10 (400 mL)]. Al eluir con hexano/CH₂Cl₂ en la proporción 90:10 se obtuvieron las fracciones que contenían **146** como sólido ligeramente amarillento (70 mg, 68% de rendimiento).

a) Nombre alternativo, obtenido con programa POLCYC: 17,24-difenil-29-oxanonaciclo[14.10.1.1^{14,25}.1^{17,24}.0^{1,14}.0^{2,7}.0^{8,13}.0^{16,25}.0^{18,23}]nonacosa-2,4,6,8,10,12,18,20,22-nonaeno.



- Obtención de 6,7-(2,2'-bifenileno)octaciclo[10.6.6.1^{4,7}.1^{6,9}.0^{2,11}.0^{4,9}.0^{13,18}.0^{19,24}]hexacosa-2(11),13,15,17,19,21,23-heptaeno, **147**.^a



a) Por reacción de **76** con *t*-BuLi en presencia de **40**.

En un matraz de 2 bocas de 10 mL de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una disolución de **76** (200 mg, 0.39 mmol) y 11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno **40** (99 mg, 0.43 mmol) en THF anhidro (6 mL). La disolución se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó gota a gota *t*-BuLi (1.5 M en pentano, 0.5 mL, 0.75 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación durante 40 minutos y se dejó atemperar. Se añadió MeOH (2.5 mL) y la suspensión se filtró a presión reducida lavando el sólido con éter ($2 \times 1\text{ mL}$) obteniendo **147** como sólido blanco (143 mg, 75% rendimiento). A las aguas del filtrado se les añadió agua (25 mL) y CH_2Cl_2 (10 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 ($2 \times 20\text{ mL}$). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida obteniendo un residuo ligeramente amarillento (110 mg) que analizado por CG/EM mostró la presencia mayoritaria del dieno **40** y derivados del mismo.

La muestra analítica de **147** (50 mg) se obtuvo por cristalización del sólido blanco anterior (143 mg) de una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentano en proporción 1:1 (30 mL) y posteriores lavados con isopropanol en caliente (15 mL + 2 mL).

Datos analíticos y espectroscópicos de **147**:

Punto de fusión: $345 - 346\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentano)

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.76 [d, $J = 6.7$ Hz, 4 H, 5(8,25,26)- H_β], 1.79 [d, $J = 6.7$ Hz, 4 H, 5(8,25,26)- H_α], 2.55 [s, 4 H, 3(10)- H_2], 4.80 [s, 2 H, 1(12)-H], 6.96 [m, 4 H, 15(16,21,22)-H], 7.04 [dd, $J = 7.7$ Hz, $J' = 1.7$ Hz, 2 H, 3'(3'')-H], 7.14 [pseudo dt, $J = 1.5$ Hz, $J' = 7.2$ Hz, 2 H, 4'(4'')-H], 7.18 [pseudo dt, $J = 1.5$ Hz, $J' = 7.2$ Hz, 2 H, 5'(5'')-H], 7.28 [m, 4 H, 14(17,20,23)-H], 7.91 [dd, $J = 8.0$ Hz, $J' = 1.5$ Hz, 2 H, 6'(6'')-H].

^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ : 31.7 [CH_2 , C3(10)], 48.3 (C) y 49.4 (C) [C6(7) y C4(9)], 56.6 [CH, C1(12)], 61.6 [CH_2 , C5(8,25,26)], 122.5 [CH, C14(17,20,23)], 122.8 [CH, C6'(6'')], 124.3 [CH, C15(16,21,22)], 126.1 (CH) y 126.9 (CH) [C3'(3'') y C5'(5'')], 127.6 [CH, C4'(4'')], 131.0 [C, C1'(1'')], 138.9 [C, C2'(2'')], 143.2 [C, C2(11)], 146.4 [C, C13(18,19,24)].

IR (KBr) ν : 3060, 3031, 2992, 2952, 2879, 2822, 1652, 1600, 1540, 1490, 1474, 1455, 1443, 1432, 1330, 1289, 1234, 1198, 1156, 1082, 1054, 1019, 939, 863, 790, 757, 748, 740, 731, 651, 642, 622 cm^{-1} .

EM (IE):

m/z (%): 487 (11), 486 [M^+ , 27], 443 (12), 270 (11), 265 (10), 256 [$(\text{C}_{20}\text{H}_{16})^+$, 9], 229 (33), 228 (20), 217 (23), 216 [$(\text{C}_{17}\text{H}_{12})^+$, 100], 215 (52), 202 (19), 178 [$(\text{C}_{14}\text{H}_{10})^+$, 40].

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{30}$ (486.66)	C	93.79 %	H	6.21 %
Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{30} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (504.67)	C	90.44 %	H	6.39 %
Encontrado	C	90.51 %	H	6.08 %

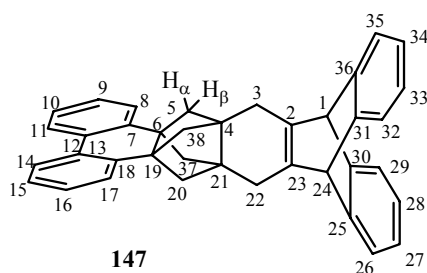
b) Por reacción de 76 con amalgama de Na al 0.46% en presencia de 40.

En un matraz de dos bocas de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera inerte se colocó mercurio (13.0 g) y Na en pequeñas porciones (60 mg, 2.55 mmol). La mezcla se calentó ligeramente a la llama de un mechero Bunsen hasta formar la amalgama (0.46%). La mezcla se dejó atemperar, se añadió 1,4-dioxano anhidro (1.5 mL) y rápidamente

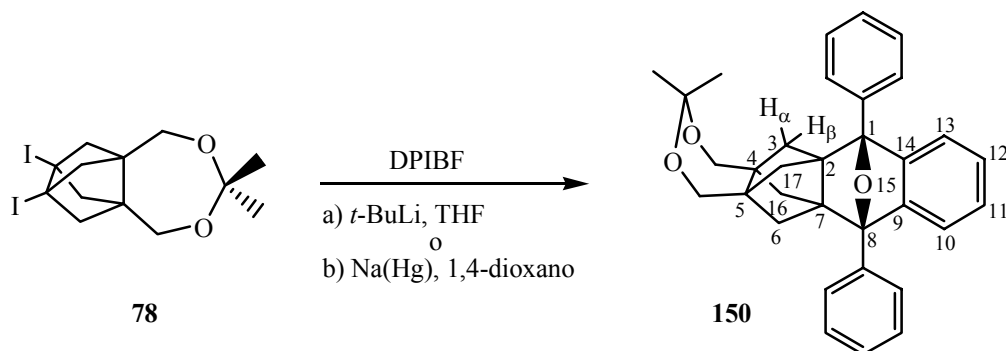
76 (100 mg, 0.20 mmol) y 11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno **40** (50 mg, 0.22 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 19 h. Se añadió H₂O (10 mL) a la mezcla de reacción para destruir el exceso de Na y la mezcla se filtró sobre Celite[®] a presión reducida lavando con éter dietílico (2 × 2 mL). Por evaporación del filtrado y lavados reunidos se obtuvo un residuo (40 mg) que por CG/EM mostró que no contenía el aducto deseado.

El sólido de la Celite[®] se lavó con CH₂Cl₂ (4 × 10 mL) y el filtrado se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida obteniendo un crudo (110 mg) que lavado con éter dietílico (3 × 1 mL) proporcionó **147** (70 mg, 73% de rendimiento) como un sólido ligeramente grisáceo.

a) Nombre alternativo, obtenido con programa POLCYC: undecaciclo [22.6.6.1^{4,19}.1^{6,21}.0^{2,23}.0^{4,21}.0^{6,19}.0^{7,12}.0^{13,18}.0^{25,30}.0^{31,36}]octatriaconta-2(23),7,9,11,13,15,17,25,27,29,31,33,35-tridecaeno.



- Obtención de 1,8-difenil-4,5-[isopropilidenbis(oximetilen)]-15-oxahexaciclo[6.6.1.1^{2,5}.1^{4,7}.0^{2,7}.0^{9,14}]heptadeca-9,11,13-trieno, **150**.^a



a) Por reacción de **78** con *t*-BuLi en presencia de 1,3-difenilisobenzofurano, **39**.

En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una disolución de **78** (105 mg, 0.23 mmol) y 1,3-difenilisobenzofurano (DPIBF) (68 mg, 0.25 mmol) en THF anhidro (3.6 mL). Se enfrió la disolución a $-64\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó gota a gota disolución valorada de *t*-BuLi (0.7 M en pentano, 0.6 mL, 0.39 mmol). Se dejó reaccionar la mezcla durante 30 min a $-64\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después se dejó atemperar. Se añadió MeOH (0.5 mL) y agua (5 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico ($3 \times 10\text{ mL}$). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad obteniendo un sólido de color amarillo intenso (122 mg) que se sometió a cromatografía en columna: [$\varnothing = 1.5\text{ cm}$, 6.1 g alúmina neutra], eluyendo con hexano (100 mL) y mezclas de hexano/AcOEt [98:2 (150 mL), 97:3 (100 mL), 96:4 (100 mL), 92:8 (100 mL), 90:10 (100 mL), 85:15 (100 mL), 80:20 (100 mL), 70:30 (100 mL) y AcOEt (100 mL)]. Al eluir con hexano/AcOEt en la proporción 98:2 se obtuvieron las fracciones que contenían **150** como sólido amarillento ligeramente impurificado (38 mg y 23 mg, 55% de rendimiento aproximado). La muestra analítica se obtuvo por cristalización de la fracción de 23 mg más pura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-pentano}$ (1.2 mL) obteniendo **150** como sólido blanco (11 mg).

b) Por reacción de 78 con amalgama de Na al 0.45% en presencia de 1,3-difenilisobenzofurano, 39.

En un matraz de dos bocas de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera inerte se colocó mercurio (19.2 g) y Na en pequeñas porciones (87 mg, 3.8 mmol). La mezcla se calentó ligeramente a la llama de un mechero Bunsen hasta formar la amalgama (0.45%). La mezcla se dejó atemperar, se añadió 1,4-dioxano anhidro (2.2 mL) y rápidamente **78** (134 mg, 0.29 mmol) y 1,3-difenilisobenzofurano (87 mg, 0.32 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h protegida de la luz. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite® lavando el sólido con éter dietílico (3×10 mL) y CH_2Cl_2 (10 mL). El filtrado y lavados reunidos se evaporaron a sequedad obteniendo un residuo amarillento (167 mg) que se sometió a cromatografía en columna: [$\varnothing = 2$ cm, 15.6 g alúmina neutra], eluyendo con heptano (100 mL) y mezclas de heptano/AcOEt [99.5:0.5 (100 mL), 99:1 (100 mL), 98.5:1.5 (100 mL), 98:2 (100 mL), 97.5:2.5 (100 mL), 96:4 (100 mL) y 94:6 (100 mL)]. Al eluir con heptano/AcOEt en la proporción 99:1 se obtuvieron las fracciones que contenían **150** levemente impurificado (75 mg, 54% de rendimiento aproximado). La muestra analítica se obtuvo por cristalización de *n*-pentano (5 mL) obteniendo **150** como sólido levemente amarillento (35 mg, 25% rendimiento).

Datos analíticos y espectroscópicos de **150**:

Punto de fusión: 191.3 – 192.9 °C

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 [dd, $J = 9.0$ Hz, $J' = 3.5$ Hz, 2 H, 3(16)- H_β], 1.38 [s, 6 H, CH_3], 1.54 [dd, $J = 9.0$ Hz, $J' = 3.5$ Hz, 2 H, 6(17)- H_β], 1.75 [d ancho, $J = 6.7$ Hz, 2 H, 6(17)- H_α], 1.89 [d ancho, $J = 6.7$ Hz, 2 H, 3(16)- H_α], 3.69 [s, 2 H, C4- CH_2], 3.73 [s, 2 H, C5- CH_2], 6.96 [m, 2 H, 10(13)-H], 7.09 [m, 2 H, 11(12)-H], 7.34 [tt, $J = 7.5$ Hz, $J' = 1.5$ Hz, 2 H, H_{para} fenilo], 7.43 [tm, $J = 7.5$ Hz, 4 H, H_{meta} fenilo], 7.60 [m, 4 H, H_{orto} fenilo].

^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ : 24.5 [señal ancha CH_3 , Me], 50.1 [CH_2 , C6(17)], 50.2 [CH_2 , C3(16)], 57.9 [C, C5], 58.8 [C, C4], 64.1 [CH_2 , C4- CH_2O], 64.4 [CH_2 , C5- CH_2O], 66.4

[C, C2(7)], 87.8 [C, C1(8)], 101.6 [C, O-C-O], 120.0 [CH, C10(13)], 125.7 [CH, C_{orto} fenilo], 126.6 [CH, C11(12)], 127.5 [CH, C_{para} fenilo], 128.4 [CH, C_{meta} fenilo], 137.9 [C, C_{ipso} fenilo], 147.9 [C, C9(14)].

IR (KBr) ν : 3064, 3052, 3030, 2995, 2960, 2930, 2908, 2883, 2860, 1602, 1498, 1475, 1456, 1447, 1382, 1366, 1348, 1307, 1284, 1246, 1215, 1195, 1178, 1156, 1079, 1054, 1039, 1031, 979, 926, 841, 810, 760, 745, 722, 701, 678 cm^{-1} .

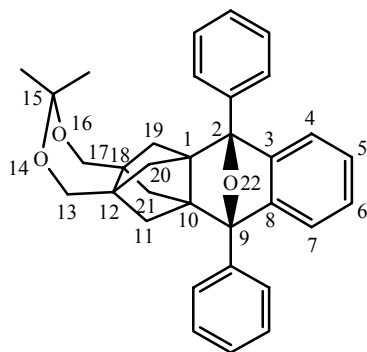
EM (IE):

m/z (%): 476 (M^+ , <1), 373 (1), 372 (4), 371 (14), 346 (2), 313 (2), 272 (3), 271 (23), 270 [$(C_{20}H_{14}O)^+$, 100], 241 (11), 239 (6), 215 (4), 105 (21), 91 (11), 77 (17).

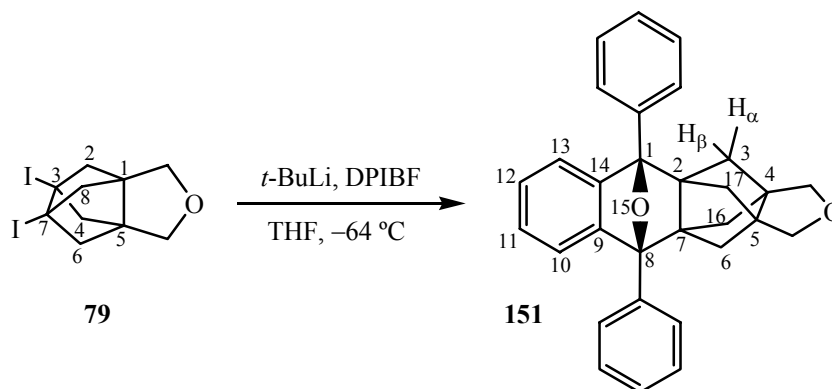
Análisis elemental:

Calculado para $C_{33}H_{32}O_3$ (476.62)	C	83.16 %	H	6.77 %
Calculado para $C_{33}H_{32}O_3 \cdot 0.6H_2O$ (487.42)	C	81.32 %	H	6.87 %
Encontrado	C	81.02 %	H	6.77 %

a) Nombre alternativo obtenido con programa POLCYC: 2,9-difenil-15,15-dimetil-14,16,22-trioxaheptaciclo[10.7.1.1^{2,9}.1^{10,18}.0^{1,10}.0^{3,8}.0^{12,18}]docosa-3,5,7-trieno.



- Obtención de 1,8-difenil-4,5-(oxidimetilen)-15-oxahexaciclo[6.6.1.1^{2,5}.1^{4,7}.0^{2,7}.0^{9,14}]heptadeca-9,11,13-trieno, **151**.^a



En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una disolución de **79** (100 mg, 0.25 mmol) y 1,3-difenilisobenzofurano (DPIBF) (81 mg, 0.30 mmol) en THF anhidro (4 mL). Se enfrió la disolución a $-64\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó gota a gota una disolución de *t*-BuLi (1,5 M en pentano, 0.7 mL, 1.05 mmol). Se dejó reaccionar la mezcla durante 30 min a $-64\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después se dejó atemperar. Se añadió MeOH (1 mL) y agua (5 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico ($3 \times 10\text{ mL}$). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad obteniendo un sólido amarillento (140 mg) que se sometió a cromatografía en columna: [$\varnothing = 1.5\text{ cm}$, 14 g gel de sílice 'flash'], eluyendo con hexano (200 mL) y mezclas de hexano/AcOEt [98:2 (200 mL) y 95:5 (400 mL)]. Al eluir con hexano/AcOEt en la proporción 95:5 se obtuvieron las fracciones que contenían **151** como sólido blanco (80 mg, 77% de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo por cristalización de éter dietílico (8 mL) obteniendo **151** (32 mg) como sólido cristalino transparente.

Datos analíticos y espectroscópicos de **151**:

Punto de fusión: $221 - 221.5\text{ }^{\circ}\text{C}$

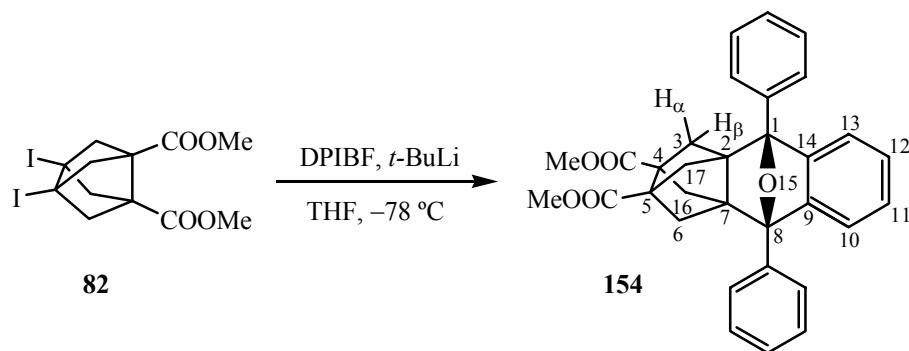
IR (KBr) ν : 3059, 3031, 2982, 2962, 2933, 2914, 2883, 2834, 1603, 1499, 1473, 1457, 1449, 1357, 1346, 1307, 1284, 1266, 1240, 1174, 1159, 1045, 1021, 980, 922, 897, 877, 754, 746, 729, 699, 638 cm^{-1} .

$t_r = 30.96$ min, m/z (%): 418 (M^+ , 6), 346 (9), 314 (27), 313 [$(M - C_6H_5CO)^+$, 100], 270 (17), 241 (15), 165 (17), 105 (60), 91 (27), 77 (51).

Encontrado C 86.03 % H 6.30 %

Chemical structure of compound 151, a complex polycyclic molecule. The structure features a central oxygen atom (O) bonded to two phenyl groups (Ph) and a complex polycyclic system. The polycyclic system includes a benzene ring (atoms 12-18) and a fused ring system (atoms 1-11, 19-20). The structure is labeled with atom numbers 1 through 20 and includes substituents Ph, H_α, and H_β. The compound is identified as 151.

- Obtención de 1,8-difenil-15-oxahexaciclo[6.6.1.1^{2,5}.1^{4,7}.0^{2,7}.0^{9,14}]heptadeca-9,11,13-trieno-4,5-dicarboxilato de dimetilo, **154**.



En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una disolución de **82** (100 mg, 0.21 mmol) y 1,3-difenilisobenzofurano **39** (DPIBF) (63 mg, 0.23 mmol) en THF anhidro (3.2 mL). La disolución se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se adicionó gota a gota una disolución de *t*-BuLi en pentano (1.5 M, 0.3 mL, 0.45 mmol) y la disolución resultante se dejó reaccionar durante 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se dejó atemperar, se le añadió MeOH (1.3 mL) y H₂O (4 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 × 5 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida obteniendo un sólido amarillento (114 mg) que se sometió a cromatografía en columna [$\varnothing = 1.5\text{ cm}$, 11 g alúmina neutra] eluyendo con hexano (100 mL) y mezclas de hexano/AcOEt [99:1 (200 mL), 98:2 (100 mL), 97:3 (100 mL), 96:4 (50 mL), 95:5 (100 mL), 94:6 (50 mL), 92:8 (50 mL), 90:10 (100 mL), 85:15 (100 mL), 80:20 (100 mL), 70:30 (50 mL), 60:40 (50 mL) y 50:50 (100 mL)]. Al eluir con hexano/AcOEt 96:4 se obtuvo **154** como sólido blanco (47 mg, 46% de rendimiento) ligeramente impurificado con **82**.

La muestra analítica se obtuvo por cristalización de éter dietílico (4.5 mL) obteniendo **154** como sólido cristalino que se lavó con *n*-pentano (21 mg, 21% de rendimiento de producto puro).

Datos analíticos y espectroscópicos de **154**:

Punto de fusión: 220.3 – 220.8 °C (éter dietílico)

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 [dd, $J = 8.5$ Hz, $J' = 3.5$ Hz, 2 H, 3(16)- H_β], 1.92 [dd, $J = 8.5$ Hz, $J' = 3.5$ Hz, 2 H, 6(17)- H_β], 2.06 [d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, 6(17)- H_α], 2.22 [d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, 3(16)- H_α], 3.57 (s, 3 H, $\text{C}_5\text{-COOCH}_3$), 3.60 (s, 3 H, $\text{C}_4\text{-COOCH}_3$), 6.98 [m, 2 H, 10(13)-H], 7.11 [m, 2 H, 11(12)-H], 7.36 [tt, $J = 7.5$ Hz, $J' = 1.5$ Hz, 2 H, Ar- H_{para}], 7.44 [m, 4 H, Ar- H_{meta}], 7.58 [m, 4 H, Ar- H_{orto}].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 50.0 [CH_2 , C3(16)], 50.1 [CH_2 , C6(17)], 51.69 [CH_3 , $\text{C}_5\text{-COOCH}_3$], 51.75 [CH_3 , $\text{C}_4\text{-COOCH}_3$], 60.6 [C, C4], 61.1 [C, C5], 66.4 [C, C2(7)], 87.5 [C, C1(8)], 120.2 [CH, C10(13)], 125.6 [CH, Ar- C_{orto}], 127.0 [CH, C11(12)], 127.8 [CH, Ar- C_{para}], 128.5 [CH, Ar- C_{meta}], 137.1 [C, Ar- C_{ipso}], 147.2 [C, C9(14)], 171.6 [C, $\text{C}_4\text{-COOMe}$], 171.7 [C, $\text{C}_5\text{-COOMe}$].

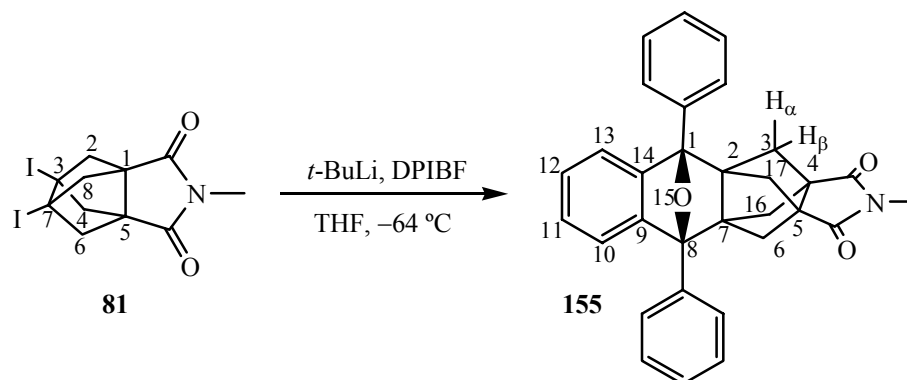
IR (KBr) ν : 3063, 3025, 2983, 2942, 2891, 1731 (C=O st), 1603, 1477, 1457, 1448, 1432, 1351, 1302, 1272, 1236, 1217, 1186, 1113, 1087, 1076, 979, 765, 744, 734, 699, 660 cm^{-1} .

EM (IE), m/z (%): 492 (M^+ , 10), 388 (25), 387 (94), 271 (25), 270 [$(\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O})^+$, 59], 241 (24), 239 (20), 165 (25), 105 [$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$, 100], 103 (39), 77 (83), 59 (60).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (492.57)	C	78.03 %	H	5.73 %
Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_5 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ (499.78)	C	76.90 %	H	5.81 %
Encontrado	C	76.69 %	H	5.71 %

- Obtención de 1,8-difenil-*N*-metil-15-oxahexaciclo[6.6.1.1^{2,5}.1^{4,7}.0^{2,7}.0^{9,14}]heptadeca-9,11,13-trieno-4,5-dicarboximida, **155**.



En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una disolución de **81** (100 mg, 0.23 mmol) y 1,3-difenilisobenzofurano (DPIBF) (73 mg, 0.27 mmol) en THF anhidro (3 mL). Se enfrió la disolución a $-64\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó gota a gota una disolución de *t*-BuLi (0.7 M en pentano, 0.3 mL, 0.21 mmol). Se dejó reaccionar la mezcla durante 30 min a $-64\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después se dejó atemperar. Se añadió MeOH (1 mL) y agua (5 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico ($3 \times 10\text{ mL}$). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad obteniendo un sólido amarillento (162 mg) que se sometió a cromatografía en columna: [$\varnothing = 1.5\text{ cm}$, 16 g alúmina neutra], eluyendo con heptano (200 mL) y mezclas de heptano/AcOEt [99:1 (400 mL), 98:2 (200mL), 97:3 (200mL) y 95:5 (200 mL)]. Al eluir con hexano/AcOEt en la proporción 97:3 se obtuvieron las fracciones que contenían **155** como sólido blanco (83 mg). El análisis por RMN de ^1H mostró que estaba ligeramente contaminado con 1,3-difenilisobenzofurano y otros productos no identificados. La muestra analítica se obtuvo por cristalización de isopropanol (3 mL) obteniendo **155** (30 mg, 29% de rendimiento) como sólido cristalino.

Datos analíticos y espectroscópicos de **155**:

Punto de fusión: 246 – 247 °C

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.62 [dd, $J = 8.7$ Hz, $J' = 3.5$ Hz, 2 H, 3(16)- H_β], 1.95 [dm, $J = 8.7$ Hz, 2 H, 6(17)- H_α], 2.09 [dm, $J = 8.7$ Hz, 2 H, 3(16)- H_α], 2.18 [dd, $J = 8.7$ Hz, $J' = 3.5$ Hz, 2 H, 6(17)- H_β], 2.92 [s, 3 H, N-Me], 7.03 [m, 2 H, 10(13)-H], 7.16 [m, 2 H, 11(12)-H], 7.39 [tm, $J = 7.5$ Hz, 2 H, H_{para} fenilo], 7.47 [m, 4 H, H_{meta} fenilo], 7.59 [dm, $J = 8.0$ Hz, 4 H, H_{orto} fenilo].

^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ : 24.6 (CH_3 , N-Me), 49.3 [CH_2 , C3(16)], 49.4 [CH_2 , C6(17)], 57.8 [C, C4], 58.1 [C, C5], 70.1 [C, C2(7)], 87.3 [C, C1(8)], 120.3 [CH , C10(13)], 125.5 [CH , C_{orto} fenilo], 127.3 [CH , C11(12)], 127.9 [CH , C_{para} fenilo], 128.6 [CH , C_{meta} fenilo], 136.7 [C, C_{ipso} fenilo], 146.8 [C, C9(14)], 174.5 [C, 4-CO], 174.8 [C, 5-CO].

IR (KBr) ν : 3033, 2997, 2939, 1764 y 1700 (C=O st), 1601, 1497, 1473, 1448, 1426, 1370, 1347, 1318, 1261, 1129, 1009, 981, 753, 700, 684 cm^{-1} .

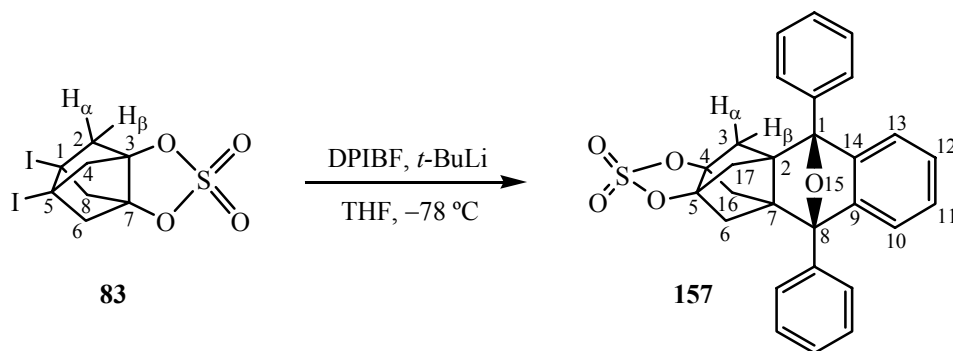
EM (IE):

m/z (%): 460 (13), 459 (M^+ , 35), 355 (29), 354 (92), 270 (DPIBF^+ , 48), 269 (23), 253 (20), 252 (31), 241 (32), 239 (43), 226 (31), 217 (24), 215 (25), 202 (30), 189 [$(\text{M} - \text{DPIBF})^+$, 26], 165 (46), 105 [$(\text{C}_6\text{H}_5\text{CO})^+$, 100], 77 (51).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (459.54)	C	81.02 %	H	5.48 %	N	3.05 %
Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$ (464.05)	C	80.24 %	H	5.54 %	N	3.02 %
Encontrado	C	80.24 %	H	5.65 %	N	2.77 %

- Obtención de 1,8-difenil-4,5-sulfonildioxi-15-oxahexaciclo[6.6.1.1^{2,5}.1^{4,7}.0^{2,7}.0^{9,14}]heptadeca-9,11,13-trieno, **157**.



En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una disolución de **83** (100 mg, 0.22 mmol) y difenilisobenzofurano (DPIBF) (60 mg, 0.22 mmol) en THF anhidro (3.6 mL). La disolución se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se adicionó gota a gota $t\text{-BuLi}$ (1.5 M en pentano, 0.3 mL, 0.45 mmol) y la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se dejó atemperar, se añadió MeOH (1 mL) y H_2O (5 mL) y se extrajo con éter dietílico ($3 \times 10\text{ mL}$). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida obteniendo un sólido amarillento (80 mg) que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [$\varnothing = 1.5\text{ cm}$, 4 g] eluyendo con hexano (500 mL) y mezclas de CH_2Cl_2 /hexano [1:99 (100 mL), 5:95 (100 mL), 20:80 (50 mL), 30:70 (50 mL), 40:60 (50 mL) y 50:50 (100 mL)]. Al eluir con CH_2Cl_2 /hexano 40:60 se obtuvo **157** como sólido blanco (30 mg, 29% de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo por cristalización de CH_2Cl_2 / n -pentano (1:1).

Datos analíticos y espectroscópicos de **157**:

Punto de fusión: $260 - 261\text{ }^{\circ}\text{C}$ (CH_2Cl_2 / n -pentano)

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.59 [dd, $J = 8.5$ Hz, $J' = 2.0$ Hz, 2 H, 3(16)- H_β], 2.17 [s ancho, 4 H, 6(17)- H_α y 6(17)- H_β], 2.38 [m, 2 H, 3(16)- H_α], 7.04 [m, 2 H, 10(13)-H], 7.20 [m, 2 H, 11(12)-H], 7.43 [tt, $J = 7.5$ Hz, $J' = 1.7$ Hz, 2 H, Ar- H_{para}], 7.50 [tm, $J = 7.5$ Hz, 4 H, Ar- H_{meta}], 7.59 [dm, $J = 7.5$ Hz, 4 H, Ar- H_{orto}].

^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ : 47.9 [CH_2 , C3(16)], 48.6 [CH_2 , C6(17)], 56.9[C, C2(7)], 85.4 [C, C1(8)], 86.4 [C, C4], 87.8 [C, C5], 120.4 [CH, C10(13)], 125.4 [CH, Ar- C_{orto}], 127.7 [CH, C11(12)], 128.3 [CH, Ar- C_{para}], 128.8 [CH, Ar- C_{meta}], 136.1 [C, Ar- C_{ipso}], 145.7 [C, C9(14)].

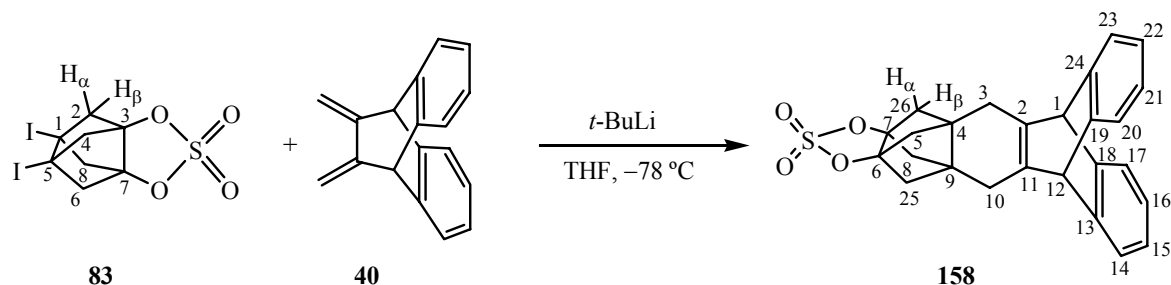
IR (KBr) ν : 3059, 3002, 2946, 2898, 1601, 1498, 1478, 1458, 1448, 1393, 1257, 1209, 1112, 1036, 1021, 984, 890, 841, 819, 800, 765, 747, 715, 701, 673 cm^{-1} .

EM, m/z (%): 470 (M^+ , 7), 372 [$(\text{M} - \text{H}_2\text{SO}_4)^+$, 25], 271 (11), 270 [$(\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O})^+$, 48], 241 (15), 165 (14), 105 [$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$, 100], 77 (27).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$ (470.55)	C	71.47 %	H	4.71 %	S	6.81 %
Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ (475.05)	C	70.79 %	H	4.77 %	S	6.75 %
Encontrado	C	70.67 %	H	4.62 %	S	6.39 %

- Obtención de 6,7-sulfonildioxiociclo[10.6.6.1^{4,7}.1^{6,9}.0^{2,11}.0^{4,9}.0^{13,18}.0^{19,24}]hexacosa-2(11),13,15,17,19,21,23-heptaeno, **158**.



En un matraz de dos bocas de 25 mL de capacidad equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una disolución de **83** (454 mg, 1.0 mmol) y 11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, **40**, (253 mg, 1.1 mmol) en THF anhidro (15 mL). La disolución se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ con baño de acetona/nieve carbónica y se adicionó gota a gota *t*-BuLi (1.5 M en pentano, 1.4 mL, 2.1 mmol). La disolución resultante se dejó reaccionar durante 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se dejó atemperar, se añadió MeOH (6 mL) y H_2O (20 mL) y se extrajo con éter dietílico ($3 \times 20\text{ mL}$). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida obteniendo un sólido amarillento (450 mg) que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice 'flash' [$\varnothing = 3.5\text{ cm}$, 40 g] eluyendo con hexano (200 mL) y mezclas de acetato de etilo/hexano [5:95 (600 mL), 10:90 (400 mL), 30:70 (200 mL) y 50:50 (200 mL)]. Al eluir con acetato de etilo/hexano 10:90 se obtuvo **158** como sólido blanco (70 mg, 16% de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo por cristalización de éter dietílico/*n*-pentano (1:1).

Datos analíticos y espectroscópicos de **158**:

Punto de fusión: $252 - 252.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (éter etílico/*n*-pentano)

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.71 [d, $J = 7.2$ Hz, 4 H] y 1.96 [d, $J = 7.2$ Hz, 4 H] [5(8,25,26)- H_α y 5(8,25,26)- H_β], 2.50 [s, 4 H, 3(10)- H_2], 4.79 [s, 2H, 1(12)-H], 6.94 [m, 4 H, 15(16,21,22)-H], 7.25 [m, 4 H, 14(17,20,23)-H].

^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ : 30.8 [CH_2 , C3(10)], 44.8 [C, C4(9)], 51.6 [CH_2 , C5(8,25,26)], 56.3 [CH, C1(12)], 87.3 [C, C6(7)], 122.7 [CH, C14(17,20,23)], 124.5 [CH, C15(16,21,22)], 142.8 [C, C2(11)], 145.7 [C, C13(18,19,24)].

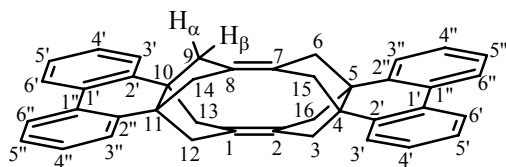
IR (KBr) ν : 3064, 2992, 2944, 2894, 2833, 1475, 1456, 1393, 1286, 1211, 1192, 1136, 1097, 1049, 1013, 880, 826, 794, 741, 673, 639, 626 cm^{-1} .

EM, m/z (%): 431 (31), 430 (M^+ , 100), 333 (17), 332 [$(\text{M} - \text{H}_2\text{SO}_4)^+$, 57], 331 (24), 317 (23), 265 (15), 253 (16), 252 (16), 239 (17), 229 (21), 216 (44), 215 (63), 203 (40), 202 (60), 178 [$(\text{C}_{14}\text{H}_{10})^+$, 48].

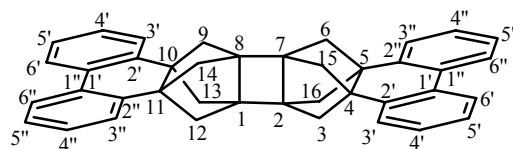
Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}$ (430.52)	C	72.54 %	H	5.15 %	S	7.45 %
Encontrado	C	72.35 %	H	5.20 %	S	7.19 %

- Intentos de obtención de 4,5:10,11-bis(2,2'-bifenilén)pentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, 161 y/o 4,5:10,11-bis(2,2'-bifenilén)heptaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}.0^{1,8}.0^{2,7}]hexadecano, 160.^a

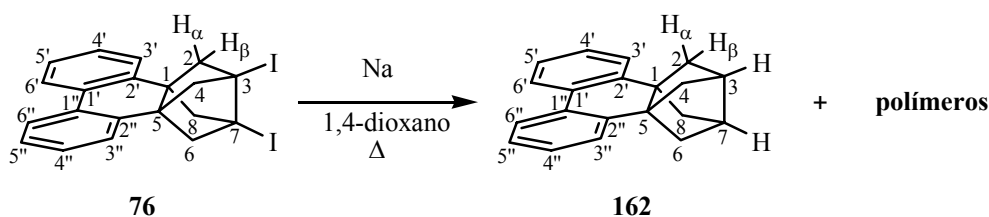


161



160

a.1) Por reacción de 1,5-(2,2'-bifenilén)-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **76**, con Na fundido en 1,4-dioxano. Aislamiento de 1,5-(2,2'-bifenilén)triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **162**.



76

162

En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad provisto de refrigerante de reflujo, agitación magnética y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano (4 mL) y se calentó a reflujo enérgico. Se añadió Na en pequeñas porciones (180 mg, 7.8 mmol) y se dejó fundir. Se añadió **76** (200 mg, 0.39 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar, se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico (5 mL). El filtrado y lavados reunidos se evaporaron a sequedad, obteniendo un residuo amarillento (82 mg), que se sublimó a 160 °C/1–2 torr obteniendo un sólido blanco (14 mg) que se caracterizó como **162**, producto de reducción de **76** ligeramente impurificado con vaselinas que se eliminaron por lavado del sólido con *n*-pentano obteniendo así la muestra analítica (10 mg), rendimiento aproximado 10%. Por cristalización espontánea en CDCl₃ en el tubo de RMN, se obtuvo muestra de la que se determinó el punto de fusión.

El residuo de sublimación parece ser un producto polimérico.

Datos analíticos y espectroscópicos de **162**:

Punto de fusión: 187 – 188 °C (CDCl₃)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.77 [d, J = 6.5 Hz, 4 H, 2(4,6,8)-H_α], 2.16 [d ancho, J = 6.5 Hz, 4 H, 2(4,6,8)-H_β], 2.49 [s ancho, 2 H, 3(7)-H], 7.23 – 7.27 [señal compleja, 4 H, 3'(3'')-H y 5'(5'')-H], 7.31 – 7.36 [m, 2 H, 4'(4'')-H], 7.98 – 8.02 [m, 2 H, 6'(6'')-H].

¹³C-RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ: 35.9 [CH, C3(7)], 48.1 [C, C1(5)], 56.8 [CH₂, C2(4,6,8)], 123.0 [CH, C6'(6'')], 126.1 (CH) y 127.0 (CH) [C3'(3'') y C5'(5'')], 127.6 [CH, C4'(4'')], 131.3 [C, C1'(1'')], 139.2 [C2'(2'')].

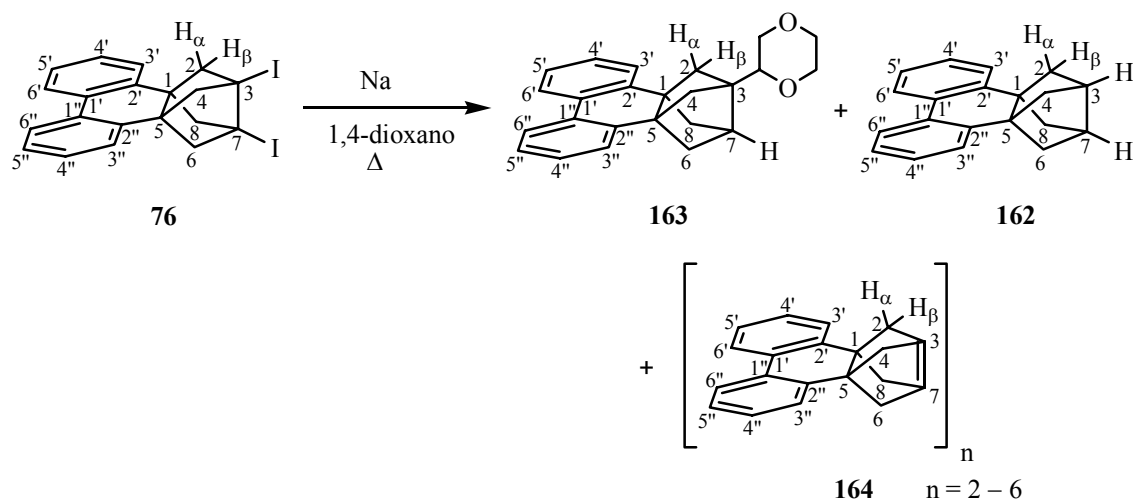
IR (KBr) ν: 2978, 2884, 1490, 1475, 1440, 1285, 761, 732 cm⁻¹.

EM (IE), m/z (%): 258 (M⁺, 9), 229 (22), 217 (31), 216 [(M – C₃H₆)⁺, 100], 215 (44), 202 (23).

Masa exacta:

Calculada para C ₂₀ H ₁₈	258.1409
Encontrada	258.1406

a.2) Por reacción de **76** con Na fundido en 1,4-dioxano. Detección de **162**, 1,5-(2,2'-bifenilen)-3-(2-dioxanil)tríciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **163**, y de oligómeros (C₂₀H₁₆)_n, **164**.



En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad provisto de refrigerante de reflujo, agitación magnética y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano anhidro (4 mL) y se calentó a reflujo energético. Se añadió Na en pequeñas porciones (90 mg, 3.9 mmol) y se dejó fundir. Se añadió **76** (190 mg, 0.37 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar, se filtró sobre Celite[®] lavando el sólido con éter dietílico (5 mL). El filtrado y lavados reunidos se evaporaron a sequedad, obteniendo un residuo amarillento (100 mg), que se analizó por CG/EM, observándose dos compuestos mayoritarios con los tiempos de retención (t_r), áreas relativas (%) y posibles iones moleculares indicados:

CG/EM			
<u>t_r (min)</u>	<u>PM</u>	<u>%</u>	
30.22	258	86.7	162
36.83	344	11.6	163

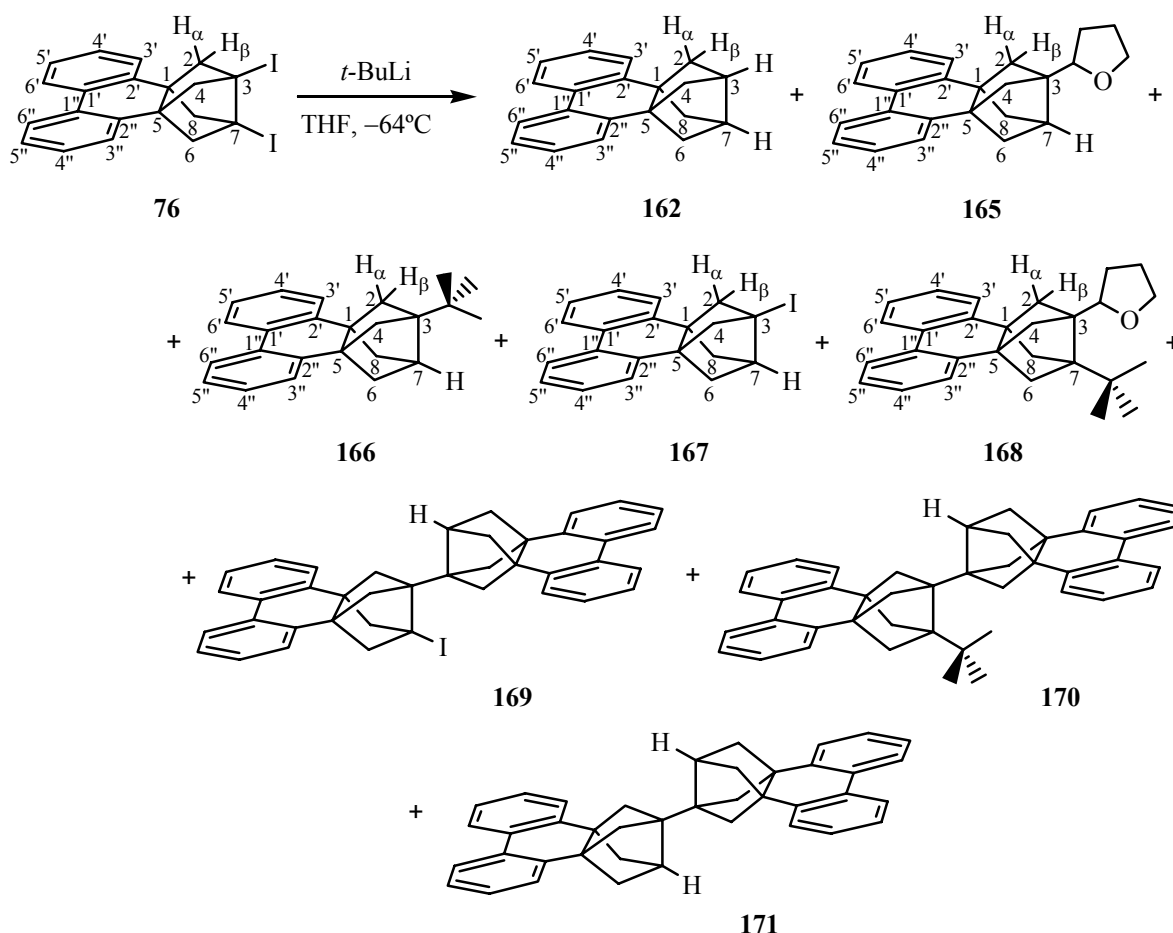
El análisis por EM con introducción directa de la muestra mostró un ión a $m/z = 514$ que podría corresponder a un dímero más 2 H del producto buscado. Sin embargo el ión de mayor abundancia presentaba $m/z = 344$.

El residuo anterior se trató con éter dietílico (3 mL), la mezcla obtenida se filtró y el filtrado se evaporó al vacío, obteniendo un residuo (70 mg) cuyo espectro de RMN mostraba

señales muy anchas y cuyo análisis por EM (técnica MALDI-TOF) mostró grupos de iones alrededor de $m/z = 513 (256 \times 2 + 1)$, $769 (256 \times 3 + 1)$, $1025 (256 \times 4 + 1)$, $1281 (256 \times 5 + 1)$ y $1357 (256 \times 6 + 1)$ correspondientes a oligómeros del hipotético alqueno piramidalizado deseado.

EM de **163**; m/z (%): $344 (M^+, 3)$, $302 (25)$, $257 [(M - C_5H_7O_2)^+, 10]$, $229 (12)$, $217 (26)$, $216 [(M - C_3H_5 - C_5H_7O_2)^+, 100]$, $215 (25)$, $202 (11)$, $87 [(C_5H_7O_2)^+, 29]$.

b) Por reacción de **76** con $t\text{-BuLi}$ en THF: aislamiento de 1,5-(2,2'-bifenilen)-3-yodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **167** y detección de **162**, 1,5-(2,2'-bifenilen)-3-(2-tetrahidrofuril)tríciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **165**, y 1,5-(2,2'-bifenilen)-3- t -butiltríciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **166**, entre otros productos.



En un matraz de 5 mL de capacidad equipado con atmósfera inerte y salida de gases, se colocó una disolución de **76** (200 mg, 0.39 mmol) en THF anhidro (2 mL). La disolución se enfrió a $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó gota a gota una disolución de *t*-BuLi (1.7 M en pentano, 0.5 mL, 0.85 mmol). La mezcla resultante se dejó 1 h en agitación a $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se dejó atemperar. Se añadió MeOH (4 mL) y la mezcla resultante se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se redisolvió en CH_2Cl_2 (10 mL), se lavó con agua ($2 \times 10\text{ mL}$), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida, obteniendo un residuo amarillento (96 mg) que analizado por EM y CG/EM mostró la posible presencia de los siguientes componentes:

EM (introducción directa)	
Posible estructura del compuesto	Posibles iones moleculares (m/z)
169 y 170 (mayoritario)	640 y 570
165	328
166	314
167	384

También se observó por EM (introducción directa) un ión de $m/z = 512$ que podría corresponder a **160**, **161** o un isómero de los mismos.

CG/EM			
Posible estructura del compuesto	Ión molecular (m/z)	Área relativa (%)	t_r(min)
162	258	30.0	27.04
165	328	14.1	32.68
166	314	31.3	29.84
167	384	7.5	30.78
		83.9	

Por sublimación del crudo anterior a $210\text{ }^{\circ}\text{C}/1\text{--}2\text{ torr}$ se aisló una fracción α (5 mg) que analizada por EM y CG/EM dio los siguientes resultados:

EM (introducción directa)	
Posible estructura del compuesto	Posibles iones moleculares (m/z)
161 (o 160) muy baja proporción	512
76 (minoritario)	510
166 (mayoritario)	314
167 (mayoritario)	384

CG/EM			
Posible estructura del compuesto	Ión molecular (m/z)	Área relativa (%)	t _r (min)
162	258	38.9	30.20
165	328	14.7	35.88
166	314	31.9	33.00
167	384	12.0	33.94
		97.5	

El residuo no sublimado se sometió a cromatografía en columna: [\varnothing = 1.5 cm, 4.5 g de gel de sílice 'flash'], eluyendo con hexano (200 mL) y mezclas de hexano/AcOEt [99:1 (200 mL), 98:2 (100 mL) y 90:10 (100 mL)]. Después de analizar las fracciones por TLC se reunieron convenientemente obteniendo los siguientes grupos de fracciones que se analizaron por EM (introducción directa) y por CG/EM obteniendo los resultados que se indican a continuación:

Grupo de fracciones		CG/EM			
		Posible estructura del compuesto	Ión molecular (m/z)	Área relativa (%)	t _r (min)
(Hexano)					
1	4.7 mg	162	258	48.1	30.20
		166	314	51.9	33.01
2	2.7 mg	162	258	27.0	30.17
		166	314	37.3	32.97
		167	384	35.7	33.95

Por EM (introducción directa) del grupo de fracciones 1, se observó un ión mayoritario a $m/z = 314$ que podría corresponder a **166** y un ión minoritario a $m/z = 328$ que podría corresponder a **165**. Por EM (introducción directa) del grupo de fracciones 2, se observaron iones de $m/z = 384$, 328 y 510 que podrían corresponder a **167**, **165** y **76**, respectivamente.

		EM (introducción directa)	
Grupo de fracciones		Posible estructura del compuesto	Posibles iones moleculares (m/z)
(AcOEt/hexano 1:99)			
3	1.2 mg	76 (mayoritario)	510
		166 (minoritario)	314
		167	384
4	25.8 mg	169	640
		170 (mínimo)	570
5	8.5 mg	169	640
6	0.6 mg	168	384
			528
(AcOEt/hexano 2:98 y 3:97)			
7	14 mg	165	328
			528

Intento de separación de los productos de menor PM: **162**, **166** y **167**.

Las fracciones eluidas con hexano (**1** y **2**) de la columna anterior y la fracción **α** obtenida por sublimación (total 12.4 mg) se sometieron a cromatografía en columna [$\varnothing = 1$ cm, 1.5 g gel de sílice 'flash'], eluyendo con *n*-pentano (250 mL). En orden de elución se obtuvieron las siguientes fracciones (conteniendo algo de vaselinas) que se analizaron por RMN de ^1H :

- α .1.** 5.3 mg que contenía **162** y **166**
- α .2.** 7.2 mg que contenía una mezcla de **166** y **167**
- α .3.** 1.8 mg que contenía **167**
- α .4.** 2.3 mg que contenían el producto de partida **76**

Se intentó separar por sublimación los productos de la fracción **α.1.** (5.3 mg) en diferentes condiciones:

1–2 torr/95 °C

30 torr/100 °C

760 torr/105–110 °C

obteniendo en todos los casos fracciones mezcla de **162** y **166** en proporción aproximada 1:1 (RMN de ^1H).

Intento de separación de los hipotéticos productos dímeros **169** y **170**.

La fracción de mezcla **4** (25.8 mg) que contenía **169** y algo de **170** de la primera columna cromatográfica se sometió a cromatografía en columna: [\varnothing = 1 cm, 3.0 g de gel de sílice ‘flash’], eluyendo con hexano (300 mL) y mezclas de hexano/AcOEt [99.9:0.1 (100 mL), y 99.8:0.2 (200 mL)]. En orden de elución se obtuvieron las siguientes fracciones:

4.1. 14.9 mg

4.2. 7.4 mg

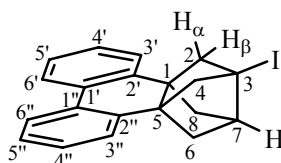
4.3. 8.7 mg

4.4. 4.3 mg

que analizadas por TLC y RMN de ^1H no correspondían a **169** o **170** puros.

Reuniendo fracciones que contenían **167** y **166** de varias operaciones como la descrita, se obtuvo **167** puro, como sólido blanco, después de cristalización en *n*-pentano. Además, se obtuvieron cristales de **167**, por cristalización de la muestra de RMN en CDCl_3 .

Datos analíticos y espectroscópicos de **167**:



Punto de fusión: 186 – 187 °C (CDCl₃)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.72 [m, 2 H, 6(8)-H_α], 2.29 [m, 2 H, 2(4)-H_α], 2.40 [m, 2 H, 6(8)-H_β], 2.55 [m, 2 H, 2(4)-H_β], 2.81 [t, J = 2.7 Hz, 1 H, 7-H], 7.20 – 7.26 [señal compleja, 6 H, 3'(3'')-H, 4'(4'')-H y 5'(5'')-H], 7.93 – 7.97 [m, 2 H, 6'(6'')-H].

¹³C-RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ: 28.1 [C, C3], 48.9 [C, C1(5)], 49.9 [CH, C7], 56.2 [CH₂, C6(8)], 67.7 [CH₂, C2(4)], 123.2 [CH, C6'(6'')], 126.8 (CH) y 127.0 (CH) [C3'(3'') y C5'(5'')], 128.0 [CH, C4'(4'')], 131.0 [C, C1'(1'')], 136.2 [C, C2'(2'')].

IR(KBr) v: 2974, 2933, 2886, 1488, 1473, 1440, 1278, 1234, 980, 958, 914, 843, 758, 730 cm⁻¹.

EM (IE):

m/z (%): 384 (M⁺, 1), 342 [(M – C₃H₆)⁺, 3], 258 (22), 257 [(M – I)⁺, 100], 242 (22), 241 (22), 229 (29), 216 (57), 215 [(M – I – C₃H₆)⁺, 84].

Masa exacta:

Calculada para C ₂₀ H ₁₇ I	384.0375
Encontrada	384.0373

Espectro de masas de 166:

EM (IE), m/z (%): 314 (M⁺, 4), 272 [(M – C₃H₆)⁺, 33], 257 [(M – C₄H₉)⁺, 31], 229 (23), 217 (41), 216 [(M – C₇H₁₄)⁺, 100], 215 (39), 57 [(C₄H₉)⁺, 78].

Espectro de masas de 165:

EM (IE), m/z (%): 328 (M⁺, 14), 286 [(M – C₃H₆)⁺, 17], 257 [(M – C₄H₇O)⁺, 7], 256 (6), 230 (17), 229 (18), 217 (20), 216 [(M – C₇H₁₂O)⁺, 74], 215 (31), 71 [(C₄H₇O)⁺, 100].

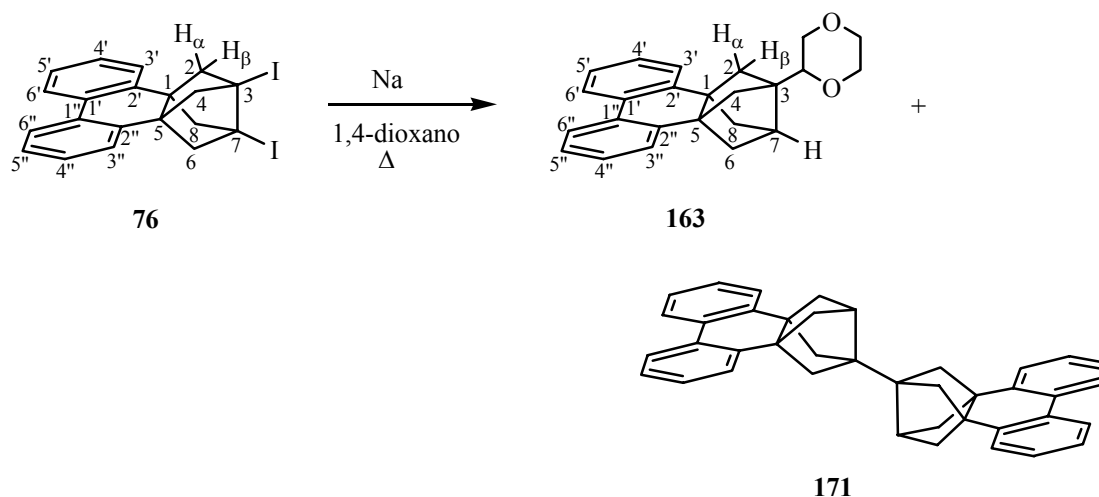
Espectro de masas de **161** ó **160**:

EM (IE), m/z (%): 514 (2), 513 (3), 512 [M^+ , 3], 472 [$(M - C_3H_4)^+$, 6], 430 (5), 257 (24), 256 [M^{2+} , 28], 241 (20), 229 (26), 217 (41), 216 [$(M - 2C_3H_4)^{2+}$, 100], 215 (52), 57 (29), 55 (25).

Espectro de masas de **169**:

EM(IE), m/z (%): 640 (M^+ , 1), 514 (3), 513 [$(M - I)^+$, 2], 512 [$(M - HI)^+$, 2], 472 [$(M - C_3H_5I)^+$, 5], 430 (6), 297 (6), 257 (25), 256 [$(M - C_{20}H_{17}I)^+$, 35], 241 (24), 229 (28), 217 (41), 216 [$(C_{17}H_{12})^+$, 100], 215 (50).

c) Por reacción de **76** con amalgama de Na al 0.44% en 1,4-dioxano a temperatura ambiente.



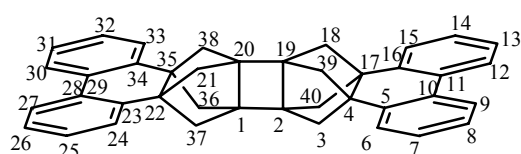
En un matraz de tres bocas de 50 mL de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera inerte se colocó mercurio (27 g) y Na en pequeñas porciones (0.12 g, 5.1 mmol). La mezcla se calentó ligeramente a la llama de un mechero Bunsen hasta formar la amalgama (0.44%). La mezcla se dejó atemperar, se añadió una disolución de **76** (200 mg, 0.39 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (4 mL) y la mezcla se agitó durante 22 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite[®] y el sólido se lavó con éter dietílico (3 × 20 mL). El filtrado y lavados reunidos se evaporaron a sequedad obteniendo un residuo amarillento (90 mg), cuyo ¹H-RMN mostraba la ausencia del producto **161** deseado.

El residuo se analizó por EM (introducción directa) mostrando posibles iones moleculares a $m/z = 344$ y 514 que podrían corresponder a los compuestos **163** y **171** respectivamente.

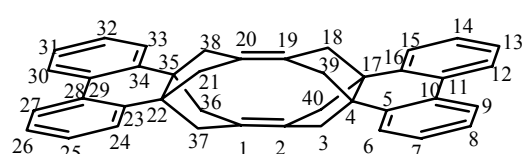
a) Nombres alternativos de **160** y **161**, obtenidos con programa POLCYC:

160: tridecaciclo[20.14.1.1^{2,17}.1^{4,19}.1^{20,35}.0^{1,20}.0^{2,19}.0^{4,17}.0^{5,10}.0^{11,16}.0^{22,35}.0^{23,28}.0^{29,34}]tetraconta-5,7,9,11,13,15,23,25,27,29,31,33-dodeceno.

161: undecaciclo[20.14.1.1^{2,17}.1^{4,19}.1^{20,35}.0^{4,17}.0^{5,10}.0^{11,16}.0^{22,35}.0^{23,28}.0^{29,34}]tetraconta-1,5,7,9,11,13,15,19,23,25,27,29,31,33-tetradeceno.

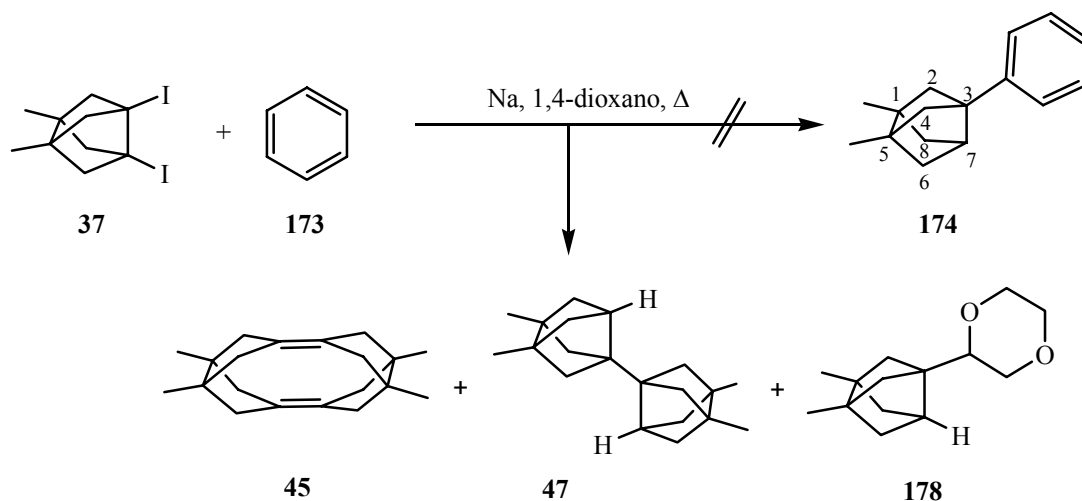


160



161

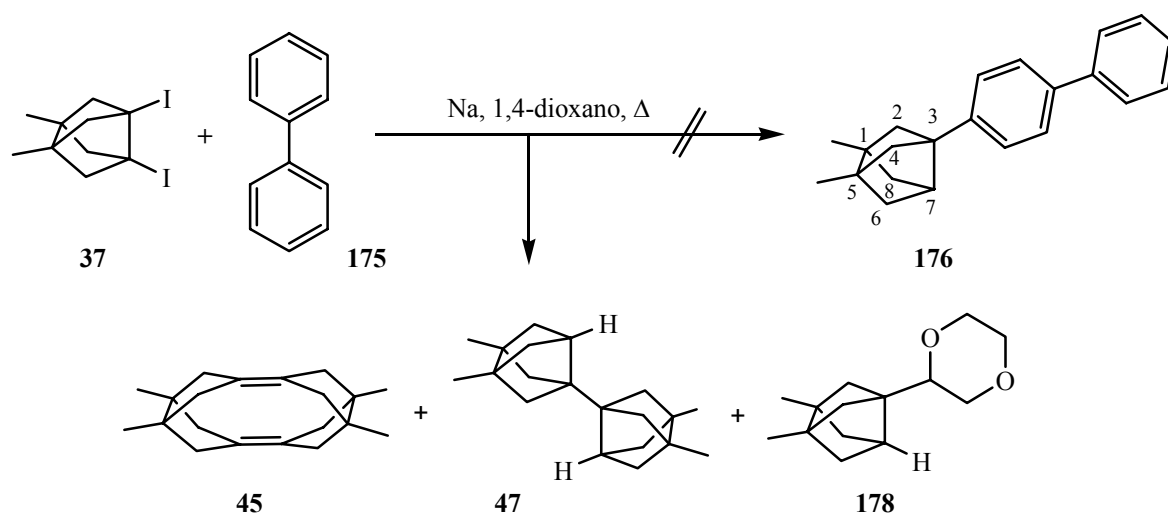
- Intento de obtención de 3-fenil-1,5-dimetiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, 174.



En un matraz de tres bocas de 50 mL de capacidad provisto de refrigerante de reflujo, agitación magnética y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano anhidro (18 mL) y se calentó a reflujo energético. Se añadió Na en pequeñas porciones (0.59 g, 25.8 mmol) y se dejó fundir. Se añadió una disolución de **37** (1.00 g, 2.58 mmol) en benceno anhidro (2 mL, 22 mmol) y 1,4-dioxano anhidro (2 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar, se filtró sobre Celite[®] lavando el sólido con éter dietílico (2 \times 5 mL). El filtrado y lavados reunidos se evaporaron a sequedad, obteniendo un residuo ligeramente amarillento (279 mg) que se analizó por CG/EM, mostrando la presencia mayoritaria de dieno **45** y de los compuestos **47** y **178**, característicos de la reacción de **37** con Na en 1,4-dioxano.

El producto crudo se cristalizó de diclorometano (2 mL) obteniendo **45** puro (122 mg).

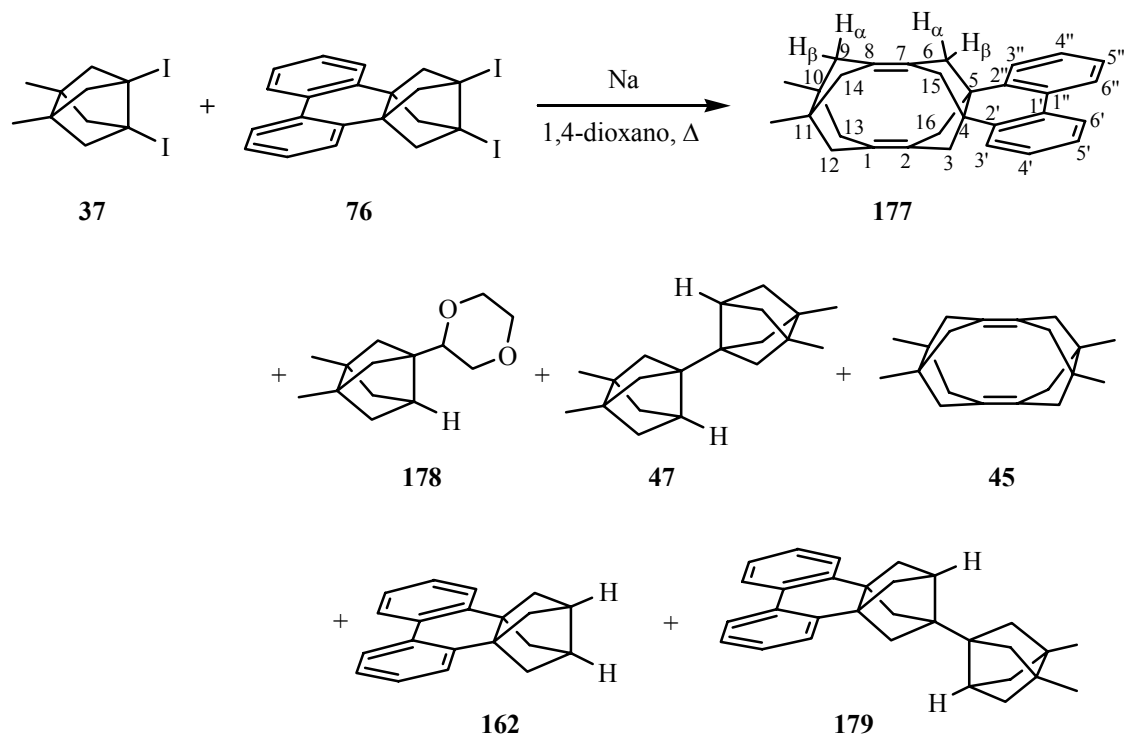
- Intento de obtención de 3-(4-bifenil)-1,5-dimetiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **176**.



En un matraz de dos bocas de 25 mL de capacidad provisto de refrigerante de reflujo, agitación magnética y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano anhidro (20 mL) y se calentó a reflujo enérgico. Se añadió Na en pequeñas porciones (0.59 g, 25.8 mmol) y se dejó fundir. Se añadió una mezcla de **37** (1.00 g, 2.58 mmol) y bifenilo **175** (3.20 g, 20.6 mmol) y la disolución se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar, se filtró sobre Celite[®] lavando el sólido con éter dietílico (2×10 mL). El filtrado y lavados reunidos se evaporaron a sequedad, obteniendo un residuo ligeramente amarillento (3.65 g) que se analizó por CG/EM, observándose mayoritariamente bifenilo y pequeñas cantidades de **45**, **47** y **178**, derivados de la reacción de **37** con Na en 1,4-dioxano.

El producto crudo anterior se sublimó a 1–2 torr, obteniendo bifenilo (2.86 g) entre 50–70 °C y **45** impuro (200 mg) a 150–155 °C. Por cristalización de esta última fracción de CH₂Cl₂ (3 mL) se obtuvo **45** como sólido cristalino (89 mg).

- Obtención de 4,5-(2,2'-bifenil)-10,11-dimetilpentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, 177.^a



En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad provisto de refrigerante de reflujo, agitación magnética y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano anhidro (3 mL) y se calentó a reflujo enérgico. Se añadió Na en pequeñas porciones (320 mg, 14 mmol) y se dejó fundir. Se añadió de golpe una mezcla de **76** (150 mg, 0.29 mmol) y **37** (560 mg, 1.44 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3.5 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar y se filtró sobre Celite[®] lavando el sólido con éter dietílico (3 \times 7 mL). La Celite[®] libre de Na se lavó con diclorometano (3 \times 3 mL). El filtrado y lavados reunidos se evaporaron a sequedad, obteniendo un residuo ligeramente amarillento (290 mg), que se analizó por CG/EM, observando los componentes cuyas áreas relativas y posible ión molecular y estructura se recogen en la tabla siguiente:

CG/EM			
Posible estructura del compuesto	Ión molecular (m/z)	Area relativa (%)	t _r (min)
178	222	6.7	15.05
47	270	20.2	17.51
45	268	39.0	20.46
162	258	7.1	24.03
179	392	3.3	31.56
177	390	<u>23.6</u>	34.32
		99.9	

El residuo se sometió a cromatografía en columna: [Ø = 1.5 cm, 9 g gel de sílice 'flash'], eluyendo con hexano (1600 mL) y mezclas de hexano/AcOEt [99:1 (100 mL), 98:2 (100 mL), 95:5 (200 mL) y 90:10 (100 mL)]. Al eluir con hexano, en orden de elución se obtuvo **177** (20 mg, 17% de rendimiento), **45** (50 mg) y **162** (30 mg), todos ellos como sólidos blancos. La muestra analítica de **177** se obtuvo por cristalización de diclorometano/*n*-pentano (1:1).

Datos analíticos y espectroscópicos de **177**:

Punto de fusión: 202 – 204 °C

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.16 [s, 6 H, 10(11)-CH₃], 2.12 [d ancho, J = 13.0 Hz, 4 H, 9(12,13,14)-H_α], 2.44 [d ancho, J = 13.0 Hz, 4 H, 3(6,15,16)-H_α], 2.67 [d, J = 13.0 Hz, 4 H, 9(12,13,14)-H_β], 3.16 [d, J = 13.0 Hz, 4 H, 3(6,15,16)-H_β], 7.24 [dt, J = 1.5 Hz, J' = 7.5 Hz, 2 H, 4'(4'')-H], 7.29 [dt, J = 1.5 Hz, J' = 7.5 Hz, 2 H, 5'(5'')-H], 7.36 [dd, J = 1.5 Hz, J' = 7.5 Hz, 2 H, 3'(3'')-H], 7.97 [dd, J = 1.5 Hz, J' = 7.5 Hz, 2 H, 6'(6'')-H].

¹³C-RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ: 24.9 [CH₃, 10(11)-CH₃], 42.2 [C, C10(11)], 45.3 [C, C4(5)], 48.7 [CH₂, C9(12,13,14)], 50.7 [CH₂, C3(6,15,16)], 122.4 [CH, C6'(6'')], 126.1 [CH, C4'(4'')], 127.3 [C, C2(7)], 127.9 [CH, C3'(3'')], 128.2 [CH, C5'(5'')], 128.5 [C, C1(8)], 132.7 [C, C1'(1'')], 144.6 [C, C2'(2'')].

IR (KBr) ν : 3066, 3025, 2971, 2958, 2895, 2865, 2838, 1707, 1498, 1488, 1466, 1446, 1381, 1367, 1301, 1261, 1259, 1231, 1127, 1098, 1053, 790, 762, 731 cm^{-1} .

CG/EM (IE):

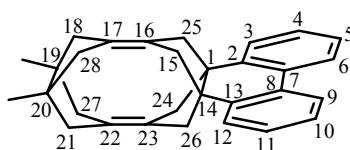
$t_r = 34.11$ min; m/z (%): 391 (31), 390 [M^+ , 100], 321 (54), 309 (36), 308 (37), 256 (47), 241 (32), 239 (25), 217 (23), 216 (57), 215 (62), 159 (22), 135 (40), 119 (26), 117 (23), 107 (20), 105 (32), 91 (50), 79 (29), 77 (24), 55 (21).

Análisis elemental:

Calculada para $C_{30}H_{30}$ (390.57)	C 92.26 %	H 7.74 %
Calculada para $C_{30}H_{30} \cdot 0.4H_2O$ (397.77)	C 90.59 %	H 7.80 %
Encontrada	C 90.60 %	H 7.70 %

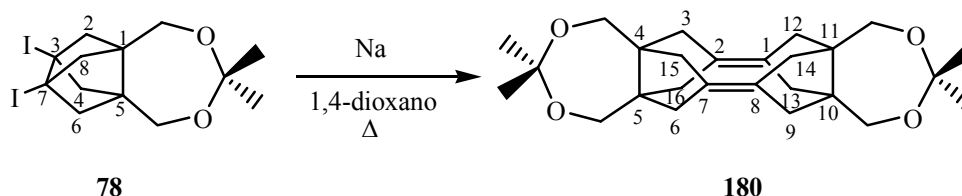
EM(IE) de **179**, m/z (%): 392 (M^+ , 5), 350 [$(M - C_3H_6)^+$, 21], 281 (12), 256 (13), 217 (31), 216 (100), 215 (29), 207 (38), 135 (31), 95 (24), 93 (25), 91 (23), 73 (34).

a) Nombre alternativo, obtenido con programa POLCYC: 19,20-dimetiloctaciclo[14.8.1.1^{14,23}.1^{17,20}.1^{19,22}.0^{1,14}.0^{2,7}.0^{8,13}]octacosa-2,4,6,8,10,12,16,22-octaeno.



177

**- Obtención de 4,5:10,11-bis[isopropilidenbis(oximetilen)]pentaciclo
[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, **180**.^a**



En un matraz de dos bocas de 50 mL de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano anhidro (25 mL) y se calentó a reflujo enérgico. Se añadió Na en pequeñas porciones (1.20 g, 52.1 mmol) y se dejó fundir. Se añadió **78** (2.40 g, 5.21 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar, se filtró sobre Celite[®] lavando el sólido con éter dietílico (3 × 30 mL). Se retiró el exceso de Na no reaccionado y se lavó el residuo con diclorometano (3 × 30 mL). Las fases orgánicas reunidas se evaporaron a sequedad a presión reducida, obteniendo un residuo anaranjado (1.19 g). Después de 3 cristalizaciones sucesivas de CH₂Cl₂/*n*-pentano, se aisló **180** como sólido blanco (634 mg, 59% de rendimiento).

La muestra analítica se obtuvo por cristalización de CH₂Cl₂/*n*-pentano.

Datos analíticos y espectroscópicos de **180**:

Punto de fusión: 228.4 – 230.9 °C

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.46 [s, 12 H, CH₃], 2.28 [sistema AB ancho casi colapsado, 16 H, 3(6,9,12,13,14,15,16)-H₂], 3.65 [s ancho, 8 H, CH₂O].

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 42.6 [CH₂ ancho, C3(6,9,12,13,14,15,16)], 48.8 [C, C4(5,10,11)], 67.8 [CH₂, CH₂O], 101.1 [C, O-C(CH₃)₂-O], 131.3 [C, C1(2,7,8)].

A 25 °C no se observa la señal de los grupos metilo (ver Capítulo 5 de Parte Teórica, páginas 158–164).

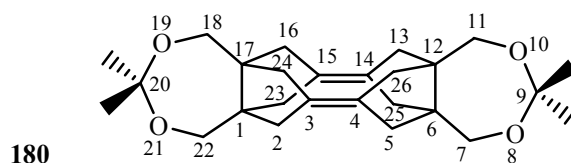
IR (KBr) ν : 2986, 2968, 2941, 2914, 2864, 2833, 1448, 1378, 1370, 1364, 1296, 1259, 1239, 1192, 1151, 1081, 1069, 1033, 924, 847, 668 cm^{-1} .

CG/EM (IE):

$t_r = 29.6$ min, m/z (%): 412 (M^+ , 5), 354 $[(M - C_3H_6O)^+]$, 297 (21), 296 $[(M - 2 C_3H_6O)^+]$, 100], 91 (16), 58 (20).

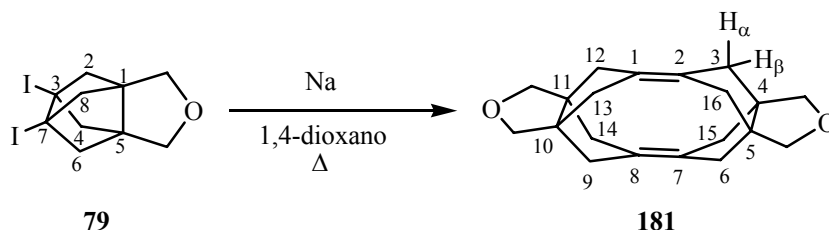
Análisis elemental:

Calculado para $C_{26}H_{36}O_4$ (412.57)	C	75.69 %	H	8.80 %
Calculado para $C_{26}H_{36}O_4 \cdot 0.05CH_2Cl_2$	C	75.11 %	H	8.73 %
Encontrado	C	75.11 %	H	8.73 %



a) Nombre alternativo, obtenido con programa POLCYC: 9,9,20,20-tetrametil-8,10,19,21-tetraoxaheptaciclo[13.7.1.1^{3,17}.1^{4,12}.1^{6,14}.0^{1,17}.0^{6,12}]hexacosa-3,14-dieno.

- Obtención de 4,5:10,11-bis(oxidimetilen)pentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, **181**.^a



En un matraz de dos bocas de 25 mL de capacidad provisto de refrigerante de reflujo, agitación magnética y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano anhidro (10 mL) y se calentó a reflujo enérgico. Se añadió Na en pequeñas porciones (400 mg, 17.4 mmol) y se dejó fundir. Se añadió **79** (700 mg, 1.74 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar, se filtró a través de Celite[®] lavando el sólido con éter dietílico (3 × 20 mL) y el filtrado y lavados reunidos se evaporaron a sequedad obteniendo un residuo (282 mg) que se analizó por CG/EM mostrando la presencia mayoritaria del dímero deseado ($t_r = 26.57$ min, 74% área relativa).

El residuo anterior se sometió a cromatografía en columna: [$\varnothing = 2$ cm, alúmina neutra (32 g)], eluyendo con ligera sobrepresión de argón y los disolventes o mezcla de disolventes previamente desgasados siguientes: heptano (100 mL) y mezclas de heptano/AcOEt [99:1 (100 mL), 98:2 (100 mL), 97:3 (100 mL), 96:4 (300 mL), 95:5 (100 mL), 94:6 (100 mL), 92:8 (100 mL), 90:10 (50 mL), 80:20 (50 mL), 70:30 (50 mL), 60:40 (50 mL) y 50:50 (50 mL)]. Al eluir con heptano/AcOEt en la proporción 96:4 se obtuvieron las fracciones que contenían **181** (146 mg, 56% de rendimiento) como sólido blanco. La muestra analítica de **181** se obtuvo por cristalización de diclorometano/*n*-pentano (2:1) obteniendo **181** como sólido cristalino transparente.

Datos analíticos y espectroscópicos de **181**:

Punto de fusión: 192.4 – 193.8 °C

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.12 [d, $J = 12.0$ Hz, 8 H, 3(6,9,12,13,14,15,16)- H_α], 2.63 [d, $J = 12.0$ Hz, 8 H, 3(6,9,12,13,14,15,16)- H_β], 3.65 (s, 8 H, 4 CH_2O).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 44.0 [CH_2 , C3(6,9,12,13,14,15,16)], 55.6 [C, C4(5,10,11)], 80.7 [CH_2 , 4 $\text{CH}_2\text{-O}$], 134.2 [C, C1(2,7,8)].

IR (KBr) ν : 2977, 2964, 2932, 2915, 2891, 2858, 2837, 2825, 1480, 1452, 1246, 1176, 1116, 1083, 1031, 982, 936, 920, 711 cm^{-1} .

CG/EM (IE):

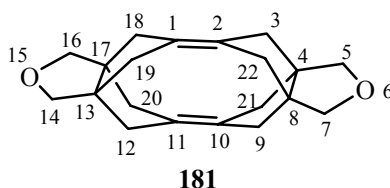
$t_r = 25.52$ min, m/z (%): 297 (21), 296 (M^+ , 100), 129 (12), 128 (12), 117 (11), 115 (14), 105 (14), 91 (29), 79 (19), 77 (22), 65 (10), 53 (11).

Análisis elemental:

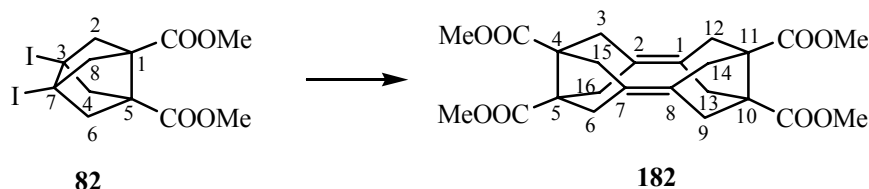
Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (296.41)	C	81.04 %	H	8.16 %
Encontrado	C	80.81 %	H	8.23 %

NOTA: La muestra de **181** debe manipularse el mínimo tiempo posible en disolución ya que este compuesto se epoxida muy fácilmente con el oxígeno del aire.

a) Nombre alternativo, obtenido con programa POLCYC: 6,15-dioxaheptaciclo[11.5.1.1^{2,8}.1^{4,10}.1^{11,17}.0^{4,8}.0^{13,17}]docosa-1,10-dieno.



- Intentos de obtención de pentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno-4,5,10,11-tetracarboxilato de tetrametilo, 182.



a) Por reacción de 82 con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo.

En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano anhidro (4 mL) y se calentó a reflujo enérgico. Se añadió Na en pequeñas porciones (100 mg, 4.3 mmol) y se dejó fundir. Se añadió **82** (200 mg, 0.42 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar y se filtró sobre Celite[®] lavando el sólido con éter dietílico (3 × 10 mL). Se retiró el sodio no reaccionado y se lavó el sólido del filtro con diclorometano (3 × 10 mL). Las fases orgánicas reunidas se evaporaron a sequedad obteniendo un sólido (20 mg) que analizado por RMN de ¹H no mostró ninguna señal que pudiera asignarse al producto deseado ni al producto de partida.

b) Por reacción de 82 con 2 equivalentes de sodio fundido en 1,4-dioxano.

En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano anhidro (2 mL) y se calentó a reflujo enérgico. Se añadió Na en pequeñas porciones (11 mg, 0.46 mmol) y se dejó fundir. Se añadió **82** (100 mg, 0.21 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar y se filtró, lavando el sólido con éter dietílico (3 × 10 mL). Se retiró el sodio no reaccionado del filtro y se lavó el sólido con diclorometano (3 × 10 mL). Las fases orgánicas reunidas se evaporaron a sequedad obteniendo un sólido (21 mg) que

analizado por RMN de ^1H mostró ser producto de partida **82**. El sólido del filtro se disolvió en agua (10 mL), se acidificó con HCl 10% (1 mL) y se extrajo con AcOEt (2×10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida, obteniendo un sólido (53 mg) que se analizó por EM (introducción directa, impacto electrónico) sin poder establecer su estructura.

c) Por reacción de **82 con Na(Hg) 0.45%.**

En un matraz de dos bocas de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera inerte se colocó mercurio (16.0 g) y Na en pequeñas porciones (72 mg, 3.15 mmol). La mezcla se calentó ligeramente a la llama de un mechero Bunsen hasta formar la amalgama (0.45%). La mezcla se dejó atemperar, se añadió 1,4-dioxano anhidro (2.4 mL) y **82** (150 mg, 0.32 mmol) y se agitó vigorosamente durante 18 h. La mezcla se filtró sobre Celite[®] a presión reducida lavando con éter dietílico (3×20 mL). Por evaporación del filtrado y lavados reunidos se obtuvo un residuo (15 mg) que por RMN de ^1H no mostró ninguna señal asociable a producto de partida ni al producto deseado.

El sólido del filtrado se disolvió con agua, se acidificó y se extrajo con éter (3×10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida obteniendo un sólido (45 mg) que analizado por RMN de ^1H no mostró señales de producto de partida ni del producto deseado.

d) Por reacción de **82 con *t*-BuLi en el seno de THF anhidro a $-78\text{ }^\circ\text{C}$.**

En un matraz de 5 mL de capacidad equipado con agitación magnética y atmósfera inerte, se preparó una disolución de **82** (238 mg, 0.5 mmol) en THF anhidro (2.5 mL). La disolución se enfrió a $-64\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionó gota a gota disolución de *t*-BuLi (1.5 M en pentano, 0.7 mL, 1 mmol). La mezcla se dejó reaccionar durante 30 min a $-64\text{ }^\circ\text{C}$ y después se dejó atemperar. Se añadió MeOH (3 mL) y agua (8 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (4×8 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad obteniendo un sólido (140 mg) que se sometió a cromatografía en

columna: [\varnothing = 1.5 cm, 14 g alúmina neutra], eluyendo con hexano (200 mL) y mezclas de hexano/AcOEt [99:1 (200 mL), 98:2 (200 mL), 97:3 (200 mL), 96:4 (200 mL), 95:5 (200 mL) y 90:10 (200 mL)]. En ninguna de las fracciones, analizadas por RMN de ^1H , se observó señal alguna correspondiente al dímero. Se recuperaron 15 mg de **82**.

e) Por reacción de **82 con el radical anión del 4,4'-di-*t*-butilbifenilo.**

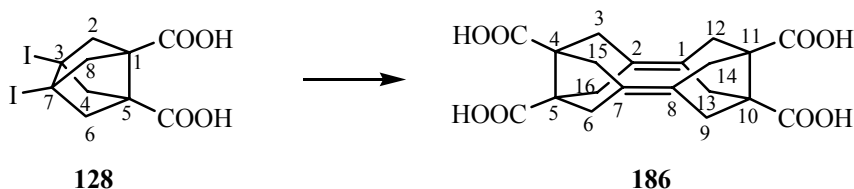
e.1. Generación del radical anión del 4,4'-di-*t*-butilbifenilo.

En un matraz de 2 bocas de 10 mL de capacidad equipado con entrada y salida de gases sin septums (esmerilados) se disolvió 4,4'-di-*t*-butilbifenilo (270 mg, 1 mmol) en THF anhidro (5 mL). Se añadieron pequeños trozos de litio metal (6 mg, 0.84 mmol) y la mezcla transparente se sometió a ultrasonidos durante 45 min manteniendo la temperatura a 6–8 °C. Después de 5 min, la disolución tomó un tono verde oscuro, que se mantuvo durante los 40 min siguientes.

e.2. Reacción de **82 con el radical anión del 4,4'-di-*t*-butilbifenilo.**

En un matraz de 2 bocas de 10 mL de capacidad equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se disolvió **82** (100 mg, 0.21 mmol) en THF anhidro (1 mL). La disolución se enfrió a –30 °C y se añadió gota a gota mediante jeringa la disolución del radical anión generado antes (3.7 mL, 0.63 mmol). La disolución resultante se dejó reaccionar durante 1 h a –30 °C y se dejó atemperar. Se añadieron gotas de MeOH y se evaporó a sequedad obteniendo un sólido (300 mg) que analizado por RMN de ^1H mostró ser mayoritariamente di-*t*-butilbifenilo y **82** no reaccionado.

- Intentos de obtención del ácido pentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno-4,5,10,11-tetracarboxílico, 186.



a) Por reacción de 128 con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo.

En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano anhidro (4.5 mL) y se calentó a reflujo enérgico. Se añadió Na en pequeñas porciones (100 mg, 4.3 mmol) y se dejó fundir. Se añadió **128** (200 mg, 0.45 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar y se filtró lavando el sólido con éter dietílico (3 × 15 mL). Las fases orgánicas reunidas se evaporaron a sequedad obteniendo un sólido (11 mg) que analizado por EM (introducción directa, impacto electrónico) no mostró ningún ión que se pudiera asociar al producto deseado.

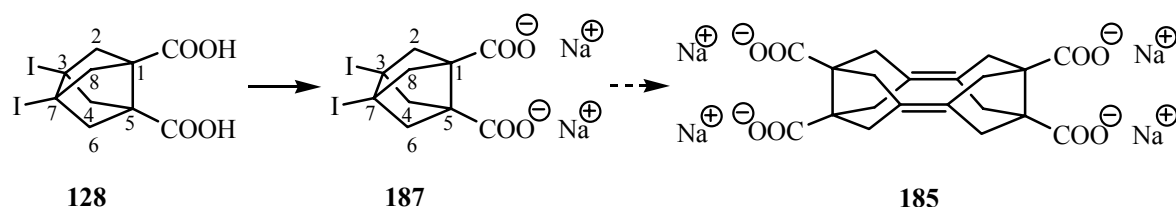
Se destruyó con cuidado el Na no reaccionado del filtro por adición de agua y el sólido del filtro se disolvió con agua (10 mL). La disolución acuosa filtrada se acidificó con HCl 2N y se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida recuperándose el producto de partida (173 mg).

b) Por reacción de 128 con litio metal en THF a reflujo.

En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte, se preparó una disolución de **128** (200 mg, 0.45 mmol) en THF anhidro (3 mL). La disolución resultante se calentó a reflujo, se añadió en

pequeñas porciones litio metal (190 mg, 27 mmol) y se continuó el reflujo durante 7 h más. La mezcla de reacción se dejó atemperar, se echó sobre una mezcla de agua/hielo (1:1, 14 g), se dejó fundir el hielo y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2×5 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl 2N (5 mL) y se extrajo con AcOEt (3×10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida recuperándose el producto de partida (196 mg).

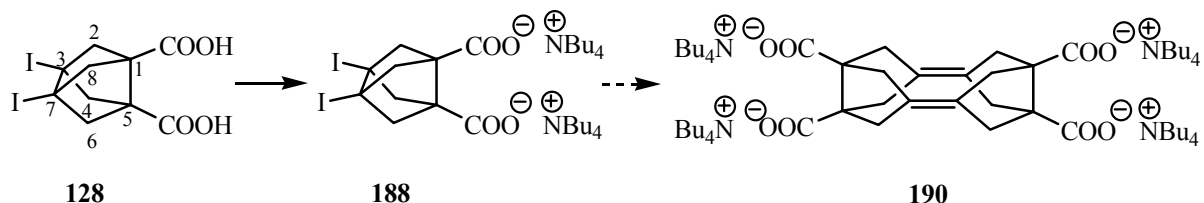
c) **Por reacción de la sal disódica de 128, con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo.**



En un matraz de 25 mL de capacidad se colocó **128** sólido (323 mg, 0.72 mmol), se añadió disolución acuosa de NaOH 1N (1.44 mL, 1.44 mmol) y la mezcla se agitó hasta disolución. Se eliminó el agua en un liofilizador, obteniéndose la sal disódica como sólido blanquinoso (345 mg, 97% de rendimiento).

En un matraz de dos bocas de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano anhidro (4 mL) y se calentó a reflujo enérgico. Se añadió Na en pequeñas porciones (159 mg, 6.9 mmol) y se dejó fundir. Se añadió una suspensión en caliente de 18-corona-6 (368 mg, 1.39 mmol) y sal disódica de **128** (340 mg, 0.69 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (7 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3.5 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar y se destruyó el exceso de sodio con MeOH (4 mL) y agua (6 mL). Se evaporaron los disolventes orgánicos a presión reducida, la fase acuosa restante se diluyó con agua (15 mL) hasta disolución completa y se acidificó con HCl 5N (2 mL). El precipitado formado se filtró a presión reducida lavando con agua abundante. El sólido obtenido se secó a presión reducida en presencia de P₂O₅ recuperando el diácido de partida (309 mg).

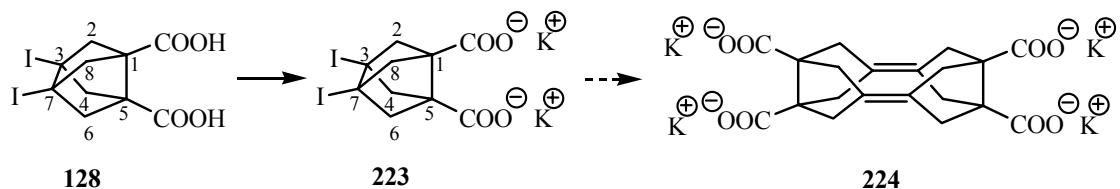
d) Por reacción de la sal doble de tetrabutilamonio de **128** con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo.



En un matraz de 10 mL de capacidad equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se colocó una disolución de **128** (400 mg, 0.89 mmol) y disolución metanólica 1M de hidróxido de tetrabutilamonio (1.78 mL, 1.78 mmol). La disolución resultante se evaporó a sequedad a presión reducida y se secó en desecador a presión reducida en presencia de P_2O_5 , obteniéndose **188** (826 mg, 99% de rendimiento) como una pasta semisólida ligeramente anaranjada.

En un matraz de 2 bocas de 50 mL de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano anhidro (3 mL) y se calentó a reflujo energético. Se añadió Na en pequeñas porciones (202 mg, 8.8 mmol) y se dejó fundir. Se añadió una disolución caliente de la sal de tetrabutilamonio **188** anterior (820 mg, 0.88 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (15 mL) mediante una cánula y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2.5 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar y se destruyó el exceso de sodio con MeOH (5 mL) y agua (8 mL). Se evaporaron los disolventes orgánicos a presión reducida y la fase acuosa restante se diluyó con agua (20 mL) hasta disolución completa y se acidificó con HCl 2N (4 mL). El precipitado formado se filtró a presión reducida lavando con agua abundante y se secó en desecador a presión reducida en presencia de P_2O_5 , recuperando el diácido de partida (388 mg).

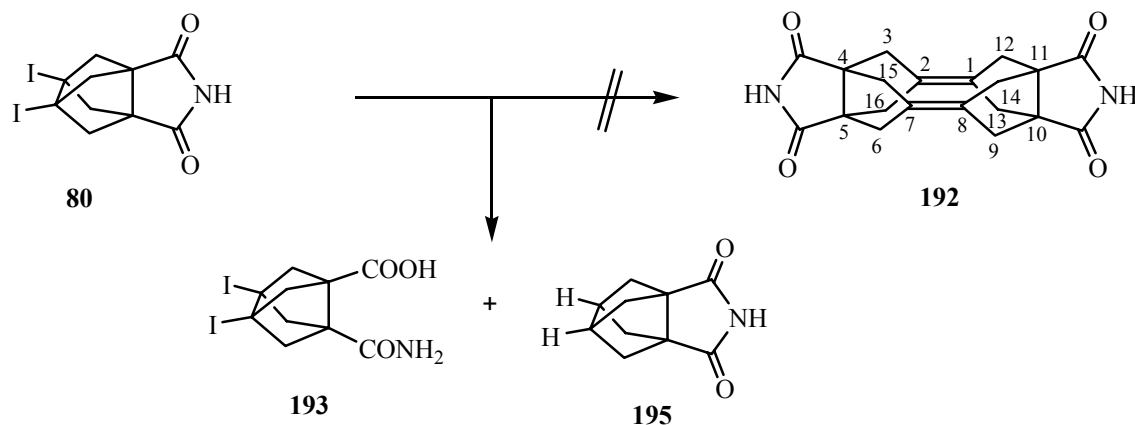
e) Intento de reacción de la sal dipotásica de **128** con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo.



En un matraz de 25 mL de capacidad se añadió disolución acuosa de KOH 1.78N (1 mL, 1.78 mmol) a **128** sólido (400 mg, 0.89 mmol). La mezcla se agitó hasta disolución y se eliminó el agua en liofilizador, obteniéndose la sal dipotásica de **128** como sólido blanquinoso (476 mg, 99% de rendimiento).

La reacción de esta sal con sodio fundido en 1,4-dioxano no se pudo realizar debido a la insolubilidad de la misma en el medio de reacción. Esta sal (0.019 mmol) no se disolvió en 1,4-dioxano (0.1 mL) en caliente ni siquiera en presencia de 10 equivalentes de 18-corona-6.

- Intentos de obtención de pentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno-4,5:10,11-bis(dicarboximida), 192.



a) Por reacción de **80** con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo, en presencia de 18-corona-6.

En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano anhidro (3.6 mL) y se calentó a reflujo enérgico. Se añadió Na en pequeñas porciones (83 mg, 3.6 mmol) y se dejó fundir. Se añadió 18-corona-6 (289 mg, 1.09 mmol) y **80** (155 mg, 0.36 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2.5 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar y se filtró lavando el sólido con éter dietílico (3 × 10 mL). Las fases orgánicas reunidas se evaporaron a sequedad obteniendo un aceite marronoso (318 mg) que analizado por RMN de ¹H mostró ser mayoritariamente 18-corona-6 y algo muy minoritario que no pudo identificarse.

Se destruyó con cuidado el Na no reaccionado del filtro con agua y éste se lavó con agua (5 mL). La disolución acuosa se acidificó con HCl 2N y la fase acuosa ácida se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida obteniéndose un sólido amarillento (65 mg) cuya solubilidad en CH₂Cl₂ era baja. Se lavaron los 65 mg con:

- *n*-pentano (3 × 0.5 mL) que disolvió 4 mg de éter corona y vaselinas (RMN de ¹H),

- CH_2Cl_2 (3×0.2 mL) que disolvió 12 mg de producto que analizado por RMN de ^1H mostró ser mayoritariamente 18-corona-6.
- Resíduo: 58 mg, que analizado por RMN de ^1H mostró ser el producto de hidrólisis de la imida, **193** (36% de rendimiento).

b) Por reacción de 80 con *t*-BuLi en THF a baja temperatura.

b.1. Relación 80/*t*-BuLi = 1:3.

En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se preparó una disolución de **80** (100 mg, 0.23 mmol) en THF anhidro (1.2 mL). Se enfrió la disolución a -30 °C (si se enfriaba más precipitaba el producto) y se adicionó gota a gota disolución de *t*-BuLi (0,7 M en pentano valorada, 0.98 mL, 0.69 mmol). Se dejó reaccionar la mezcla durante 30 min a -30 °C y después se dejó atemperar. Se añadió MeOH (0.4 mL) y agua (2 mL) y se extrajo con éter dietílico (4×5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida obteniendo un residuo aceitoso (45 mg).

La fase acuosa se acidificó y se extrajo con éter dietílico (3×5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida obteniendo un sólido (10 mg).

El análisis de los productos obtenidos por RMN de ^1H no permitió identificar producto alguno.

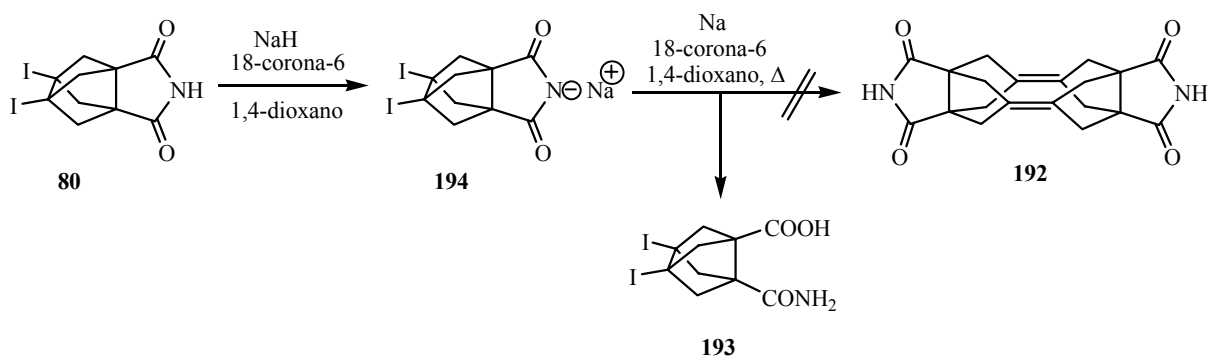
b.2. Relación 80/*t*-BuLi = 1:2

En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se preparó una disolución de **80** (100 mg, 0.23 mmol) en THF anhidro (1.2 mL). Se enfrió la disolución a -30 °C y se adicionó gota a gota disolución de *t*-BuLi (0,7 M en pentano valorada, 0.7 mL, 0.47 mmol). La mezcla se dejó reaccionar durante 30 min a -30 °C y después se dejó atemperar. Se añadió MeOH (0.4 mL) y agua (2 mL) y se extrajo con éter dietílico (4×5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad obteniendo un sólido (32 mg) cuyo espectro de RMN de ^1H no permitió identificar producto alguno.

El mismo residuo analizado por CG/EM mostró la posible presencia del producto de reducción **195** ($t_r = 15.28$ min, 19% área relativa), junto a otros productos no identificados.

EM de **195**; m/z (%): 177 (M^+ , 39), 134 [$(M - CONH)^+$, 11], 107 (10), 106 [$(M - CONHCO)^+$, 100], 105 (25), 91 (71), 79 (17), 78 (27), 77 (27), 66 (15), 65 (20), 63 (13), 55 (10), 53 (20), 52 (18), 51 (30).

c) Por reacción de la sal sódica de **80 con sodio fundido en presencia de 18-corona-6.**



c.1. Preparación de una disolución de la sal sódica de **80.**

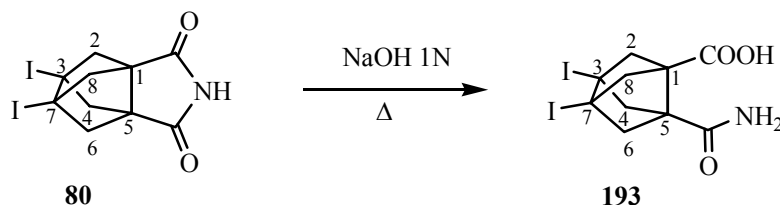
En un matraz de 5 mL de capacidad equipado con atmósfera inerte, se lavó NaH (9 mg, 0.23 mmol, 55-65% en aceite mineral) con 1,4-dioxano anhidro (1 mL). Se añadió una disolución de **80** (100 mg, 0.23 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (1.5 mL) y se calentó la mezcla a reflujo durante 10 minutos, apareciendo un precipitado abundante. Se añadió exceso de 18-corona-6 (186 mg, 0.7 mmol), hasta completa disolución del precipitado.

c.2. Reacción de la sal sódica de **80 con sodio fundido.**

En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano anhidro (1 mL) y se calentó a reflujo enérgico. Se añadió Na en pequeñas porciones (54 mg, 2.35 mmol) y se dejó fundir. Se añadió la disolución anterior de la sal sódica de la imida y 18-corona-6 en 1,4-dioxano anhidro, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar y se filtró, lavando el sólido con éter (3×10 mL). Los lavados reunidos se

evaporaron a sequedad a presión reducida obteniendo un sólido (145 mg) que analizado por RMN de ^1H mostró ser mayoritariamente 18-corona-6. Se eliminó el sodio no reaccionado del filtro por adición sobre agua y el sólido se lavó con agua (10 mL), el filtrado se acidificó con HCl 2N y se extrajo con AcOEt (3×10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida obteniendo un sólido (59 mg) que por RMN de ^1H y EM se caracterizó como la amida **193**.

- Obtención del ácido 5-carbamoil-3,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1-carboxílico, **193.**



En un matraz de 5 mL provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se colocó **80** (89 mg, 0.21 mmol) y disolución acuosa de NaOH 1N (0.75 mL) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h. Se dejó atemperar, se diluyó con agua (2 mL) y se acidificó con HCl acuoso al 10% (1 mL). El precipitado formado se filtró a presión reducida lavando bien con agua. El sólido blanco obtenido se secó a presión reducida en presencia de P₂O₅, obteniendo **193** (74 mg, 79% de rendimiento).

Datos analíticos y espectroscópicos de **193**:

Punto de fusión: > 236 °C (desc.)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.28 – 2.42 [m, 8 H, 2(8)-H₂ y 4(6)-H₂], 7.10 (s, 1 H) y 7.14 (s, 1 H) (NH₂), 12.48 [s ancho, 1 H, COOH].

¹³C-RMN (75.4 MHz, DMSO-d₆) δ: 42.9 [C, C3(7)], 58.0 (C) y 59.9 (C) (C1 y C5), 60.7 (CH₂) y 60.8 (CH₂) [C2(8) y C4(6)], 169.5 (C) y 170.1 (C) (CONH₂ y COOH).

IR (KBr) ν: 3500 – 2150 (máx. a 3477, 3344, 3000, 2925, 2581), 1702 y 1630 (C=O st), 1594, 1477, 1406, 1310, 1276, 1238, 1216, 1172, 1097, 994, 963 cm⁻¹.

EM (IE):

m/z (%): 447 (M^+ , 1), 430 $[(M - OH)^+]$, 1], 320 $[(M - I)^+]$, 7], 302 $[(M - I - H_2O)^+]$, 9], 280 (57), 262 (11), 231 (20), 153 (60), 148 (21), 147 (21), 136 (22), 135 (27), 127 (17), 105 (42), 104 (90), 103 (77), 78 (53), 77 (100), 65 (34), 63 (37), 51 (75).

Masa exacta:

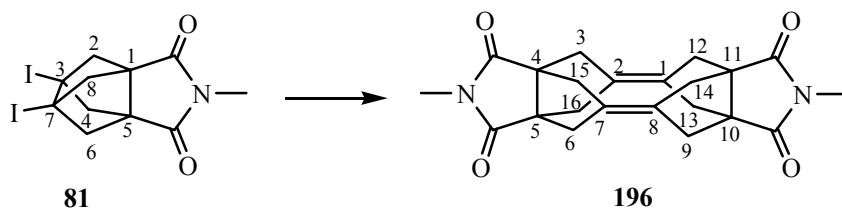
EM (ESI negativo), m/z: 915 $[(2M - 2H + Na)^-]$, 15], 447 (15), 446 $[(M - H)^-]$, 100], 402 $[(M - H - CO_2)^-]$, 36].

EM (masa exacta):

Calculado para $C_{10}H_{10}I_2NO_3$ $[(M - H)^-]$: 445.8745

Hallado: 445.8742

- Intentos de obtención de N,N' -dimetilpentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno-4,5:10,11-bis(dicarboximida), 196. Obtención de 4-*t*-butil-endo-2-(2,2-dimetilpropionil)-*N*-metil-5-metilenbiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxamida, 200 y endo-2-(2,2-dimetilpropionil)-*N*-metil-5-metilenbiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxamida, 201.



a) Por reacción de 81 con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo.

En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano anhidro (2.2 mL) y se calentó a reflujo enérgico. Se añadió Na en pequeñas porciones (52 mg, 2.25 mmol) y se dejó fundir. Se añadió **81** (100 mg, 0.23 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar y se filtró lavando el sólido con éter dietílico (3 × 10 mL) y 1,4-dioxano (10 mL). Las fases orgánicas reunidas se evaporaron a sequedad obteniendo un residuo (52 mg) parcialmente insoluble en CD₃OD, cuyo RMN de ¹H sugería la presencia de un producto con menor simetría.

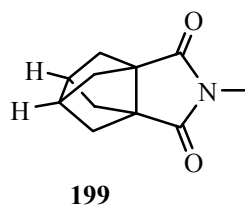
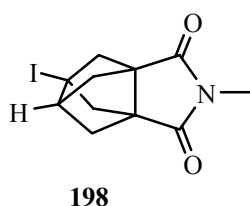
Este residuo se disolvió en agua (5 mL), se acidificó con HCl 2N y se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida obteniendo un residuo que se lavó con *n*-pentano (10 mL) obteniendo un sólido (16 mg) que analizado por RMN de ¹H mostró ser **197**.

El sodio del filtro se destruyó con cuidado con agua (5 mL), disolviéndose el sólido del filtro en los 5 mL de agua. La fase acuosa filtrada se acidificó con HCl 2N y se extrajo con AcOEt (3 × 6 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida obteniendo un residuo sólido (83 mg) que analizado por RMN de ¹H mostró ser **197**, rendimiento global de 95%.

b) Por reacción de 81 con Na(Hg) 0.45%.

En un matraz de dos bocas de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera inerte se colocó mercurio (13.9 g) y Na en pequeñas porciones (63 mg, 2.93 mmol). La mezcla se calentó ligeramente a la llama de un mechero Bunsen hasta formar la amalgama (0.45%). La mezcla se dejó atemperar, se añadió 1,4-dioxano anhidro (2.2 mL) y **81** (100 mg, 0.23 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 3.5 h. La mezcla resultante, se filtró a través de Celite® a presión reducida lavando el sólido con éter dietílico (3×10 mL) y diclorometano (5 mL). Por evaporación del filtrado y lavados reunidos se obtuvo un residuo (37 mg) que analizado por CG/EM (impacto electrónico) mostró ser una mezcla que contenía los siguientes componentes con las áreas relativas, tiempos de retención, espectros de masas y posibles estructuras indicados:

CG/EM			
Posible estructura del compuesto	Ión molecular (m/z)	Área relativa (%)	t _r (min)
199	191	14	14.35
198	317	55	17.68
81	443	9	20.78
		<hr/> 78	



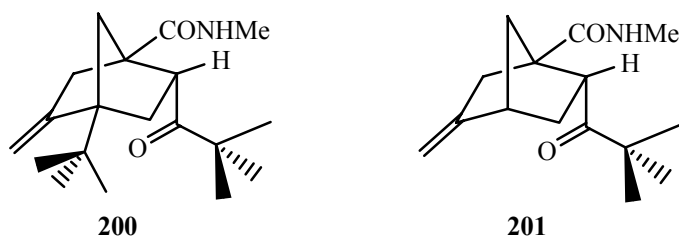
EM (IE) de **198**, m/z (%): 317 (M^+ , 20), 232 [$(M - \text{CONMeCO})^+$, 17], 190 [$(M - \text{I})^+$, 34], 133 (23), 105 (100), 103 (12), 93 (21), 79 (19), 77 (17), 65 (14).

EM (IE) de **199**, m/z (%): 191 (M^+ , 8), 134 $[(M - \text{CONMe})^+]$, 26], 106 $[(M - \text{CONMeCO})^+]$, 100], 105 (18), 93 (19), 92 (28), 91 (39), 78 (25), 65 (21), 54 (11).

c) Por reacción de **81 con *t*-BuLi en THF anhidro a baja temperatura.**

c.1. Relación **81/*t*-BuLi = 1:2**

En un matraz de 5 mL de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se preparó una disolución de **81** (100 mg, 0.23 mmol) en THF anhidro (1.2 mL). Se enfrió la disolución a -78°C y se adicionó gota a gota disolución de *t*-BuLi (0,7 M en pentano, 0.6 mL, 0.42 mmol). Se dejó reaccionar la mezcla durante 45 min a -78°C y después se dejó atemperar. Se añadió MeOH (0.4 mL) y agua (2 mL) y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (4×5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad obteniendo un residuo (34 mg) que se analizó por CG/EM mostrando la presencia de los compuestos **201** ($t_r = 14.84$ min, área relativa 21%, ión molecular m/z = 249) y **200** ($t_r = 17.92$ min, área relativa 37%, ión molecular m/z = 305). El resto de compuestos presentaban áreas relativas inferiores al 6%.



El crudo se sometió a cromatografía en columna: [$\varnothing = 1$ cm, 6 g de gel de sílice 'flash'], eluyendo con AcOEt (100 mL) y mezcla de AcOEt/MeOH (99.5:0.5, 200 mL). Al eluir con AcOEt, se obtuvieron dos fracciones (12 y 5 mg) que analizadas por ^1H -RMN mostraron ser mezcla de productos.

Estas fracciones se reunieron y se sometieron a cromatografía en columna: [$\varnothing = 1$ cm, 3.4 g de gel de sílice 'flash'], eluyendo con mezclas de heptano/AcOEt [60:40 (50 mL), 50:50 (50 mL) y 40:60 (50 mL)]. En orden de elución se obtuvieron:

- Mezcla conteniendo mayoritariamente **200** (7 mg).
- **201** puro como aceite incoloro (8 mg, 14% de rendimiento).

c.2. Relación **81**/*t*-BuLi = 1:1.

En un matraz de 5 mL de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se preparó una disolución de **81** (100 mg, 0.23 mmol) en THF anhidro (1 mL). La disolución se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó gota a gota disolución de *t*-BuLi (0,7 M en pentano, 0.3 mL, 0.21 mmol). Se dejó reaccionar la mezcla durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después se dejó atemperar. Se añadió MeOH (0.4 mL) y agua (2 mL) y se extrajo con éter dietílico (5×5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad, obteniendo un residuo aceitoso (37 mg) que analizado por CG/EM mostró la presencia mayoritaria de **201** (17% área relativa) y **200** (50% área relativa). El resto de componentes presentaban áreas relativas inferiores al 10%.

El residuo anterior se sometió a cromatografía en columna: [\varnothing = 1 cm, 6 g de gel de sílice 'flash'], eluyendo con mezclas de heptano/AcOEt [50:50 (50 mL), 40:60 (50 mL), 30:70 (50 mL) y 0:100 (50 mL)]. Al eluir con heptano/AcOEt en la proporción 50:50, se obtuvo **200** (8 mg, 11% de rendimiento). El resto de fracciones eluidas eran mezclas de productos.

Las fracciones mezcla (20 mg) se sometieron a cromatografía en columna: [\varnothing = 1 cm, 4 g de gel de sílice 'flash'], eluyendo con mezclas de heptano/AcOEt [60:40 (50 mL), 50:50 (50 mL), 40:60 (50 mL) y 0:100 (50 mL)]. En orden de elución se obtuvieron:

- **200** impuro (5 mg)
- **201** impuro (3 mg)
- **201** puro (2 mg, 4% de rendimiento).

Datos analíticos y espectroscópicos de **201**:

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.09 [s, 9 H, 2-COC(CH₃)₃], 1.38 [ddd, J_{3-Hendo/3-Hexo} = 12 Hz, J_{2-H/3-Hendo} = 6 Hz, J_{3-Hendo/7-Hanti} = 2 Hz, 1 H, 3-H_{endo}], 1.71 [dt, J_{7-Hanti/7-Hsin} = 10 Hz, J_{3-Hendo/7-Hanti} = 2 Hz, J_{4-H/7-Hanti} = 2 Hz, 1 H, 7-H_{anti}], 1.93 [ddd, J_{7-Hanti/7-Hsin} = 10 Hz, J_{6-Hendo/7-Hsin} = 3 Hz, J_{4-H/7-Hsin} = 2 Hz, 1 H, 7-H_{sin}], 2.24 [dt, J_{3-Hendo/3-Hexo} = 12 Hz, J_{2-H/3-Hexo} = 12 Hz, J_{3-Hexo/4-H} = 5 Hz, 1 H, 3-H_{exo}], 2.25 [dm, J_{6-Hexo/6-Hendo} = 15 Hz, 1 H, 6-H_{exo}], 2.77 [d, J_{NH/NHMe} = 5 Hz, 3 H, NHCH₃], 2.81 [d ancho, J_{3-Hexo/4-H} = 5 Hz, 1 H, 4-H], 3.37 [ddt, J_{6-Hexo/6-Hendo} = 15 Hz, J₆₋

$J_{\text{Hendo}/7\text{-Hsin}} = 2 \text{ Hz}$, $J_{6\text{-Hendo}/5=\text{CH}(Z)} = 2 \text{ Hz}$, $J_{6\text{-Hendo}/5=\text{CH}(E)} = 3 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H_{endo}], 3.55 [ddd, $J_{2\text{-H}/3\text{-Hexo}} = 12 \text{ Hz}$, $J_{2\text{-H}/3\text{-Hendo}} = 6 \text{ Hz}$, $J_{2\text{-H}/6\text{-Hexo}} = 2 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H], 4.65 [s ancho, 1 H, 5=CH(E)], 4.84 [t, $J_{5=\text{CH}(Z)/6\text{-Hexo}} = 2 \text{ Hz}$, $J_{5=\text{CH}(Z)/6\text{-Hendo}} = 2 \text{ Hz}$, 1 H, 5=CH(Z)], 5.72 [s ancho, 1 H, NHMe].

^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ : 26.1 [CH_3 , 2-COC($\underline{\text{CH}}_3$)₃], 26.3 [CH_3 , CONHMe], 34.4 [CH_2 , C₆], 36.5 [CH_2 , C₃], 44.4 [CH_2 , C₇], 44.8 [C, 2-COC($\underline{\text{CH}}_3$)₃], 46.4 [CH, C₄], 48.5 [CH, C₂], 57.9 [C, C₁], 102.7 [CH_2 , 5=CH₂], 152.7 [C, C₅], 174.1 [C, $\underline{\text{CONHMe}}$], 219.0 [C, 2-CO($\underline{\text{CH}}_3$)₃].

IR (NaCl) ν : 3343, 3072, 2963, 2872, 1698 y 1643 (C=O st), 1538, 1479, 1467, 1409, 1366, 1270, 1086, 902, 873 cm^{-1} .

CG/EM (IE):

$t_r = 18.83 \text{ min}$, m/z (%): 249 (M^+ , 19), 192 [$(\text{M} - t\text{-Bu})^+$, 20], 164 [$(\text{M} - t\text{-BuCO})^+$, 18], 137 (63), 136 (48), 107 (18), 105 (21), 91 (20), 86 (20), 79 (31), 77 (25), 58 (77), 57 (100).

Masa exacta:

EM (ESI positivo), m/z (%): 273 (17), 272 [$(\text{M} + \text{Na})^+$, 100], 250 [$(\text{M} + \text{H})^+$, 4].

EM (masa exacta):

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ [$(\text{M} + \text{H})^+$]: 250.1802

Hallado: 250.1797

Datos analíticos y espectroscópicos de **200**:

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 [s, 9 H, 4-C($\underline{\text{CH}}_3$)₃], 1.09 [s, 9 H, 2-COC($\underline{\text{CH}}_3$)₃], 1.36 [ddd, $J_{3\text{-Hendo}/3\text{-Hexo}} = 12 \text{ Hz}$, $J_{2\text{-H}/3\text{-Hendo}} = 7 \text{ Hz}$, $J_{3\text{-Hendo}/7\text{-Hanti}} = 2.5 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H_{endo}], 1.69 [dd, $J_{7\text{-Hanti}/7\text{-Hsin}} = 10 \text{ Hz}$, $J_{3\text{-Hendo}/7\text{-Hanti}} = 2.5 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H_{anti}], 1.95 [ddd, $J_{7\text{-Hanti}/7\text{-Hsin}} = 10 \text{ Hz}$, $J_{\text{Hendo}/7\text{-Hsin}} = 2 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H_{sin}], 2.33 [t, $J_{3\text{-Hendo}/3\text{-Hexo}} = 12 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H_{exo}], 2.37 [dq, $J_{6\text{-Hexo}/6\text{-Hendo}} = 15 \text{ Hz}$, $J_{2\text{-H}/6\text{-Hexo}} = 2 \text{ Hz}$, $J_{6\text{-Hexo}/5=\text{CH}(Z)} = 2 \text{ Hz}$, $J_{6\text{-Hexo}/5=\text{CH}(E)} = 2 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H_{exo}], 2.75 [d, $J_{\text{NH}/\text{NHMe}} = 5 \text{ Hz}$, 3 H, CONHCH₃], 3.45 [ddt, $J_{6\text{-Hexo}/6\text{-Hendo}} = 15 \text{ Hz}$, $J_{6\text{-Hendo}/7\text{-Hsin}} = 2 \text{ Hz}$, $J_{6\text{-Hendo}/5=\text{CH}(Z)} = 2 \text{ Hz}$, $J_{6\text{-Hendo}/5=\text{CH}(E)} = 3 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H_{endo}], 3.55 [ddd, $J_{2\text{-H}/3\text{-Hexo}} = 12 \text{ Hz}$, $J_{2\text{-H}/3\text{-Hendo}} = 6 \text{ Hz}$, $J_{2\text{-H}/6\text{-Hexo}} = 2 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H], 4.65 [s ancho, 1 H, 5=CH(E)], 4.84 [t, $J_{5=\text{CH}(Z)/6\text{-Hexo}} = 2 \text{ Hz}$, $J_{5=\text{CH}(Z)/6\text{-Hendo}} = 2 \text{ Hz}$, 1 H, 5=CH(Z)], 5.72 [s ancho, 1 H, NHMe].

$H_{endo/5=CH(Z)} = 3.0$ Hz, $J_{6-Hendo/5=CH(E)} = 2.0$ Hz, 1 H, 6- H_{endo}], 3.59 [ddd, $J_{2-H/3-Hexo} = 12$ Hz, $J_{2-H/3-Hendo} = 7$ Hz, $J_{2-H/6-Hexo} = 2$ Hz, 1 H, 2-H], 4.84 [t, $J_{5=CH(E)/6-Hexo} = 2$ Hz, $J_{5=CH(E)/6-Hendo} = 2$ Hz, 1 H, 5=CH(E)], 4.97 [t, $J_{5=CH(Z)/6-Hexo} = 2$ Hz, $J_{5=CH(Z)/6-Hendo} = 3$ Hz, 1 H, 5=CH(Z)], 5.66 [s ancho, 1 H, CONHMe].

^{13}C -RMN (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ : 26.0 [CH_3 , 2-COC(\underline{CH}_3)₃], 26.2 [CH_3 , CONHMe], 27.2 [CH_3 , 4-C(\underline{CH}_3)₃], 32.4 [C, 4- \underline{C} (CH_3)₃], 37.7 [CH_2 , C3], 38.3 [CH_2 , C6], 44.8 [C, 2-COC(\underline{CH}_3)₃], 45.8 [CH_2 , C7], 49.3 [CH, C2], 55.0 [C, C1], 60.6 [C, C4], 104.4 [CH_2 , 5=CH₂], 152.4 [C, C5], 174.1 [C, \underline{CONHMe}], 218.8 [C, 2- \underline{CO} (CH_3)₃].

IR (KBr) ν : 3409, 3088, 2970, 2871, 1693 y 1661 (C=O st), 1533, 1478, 1464, 1412, 1366, 1092, 1078, 894 cm^{-1} .

CG/EM (IE):

$t_r = 21.96$ min, m/z (%): 305 (M^+ , 3), 248 [$(M - t-Bu)^+$, 31], 193 (8), 164 [$(M - t-BuCO)$, 9], 136 (40), 58 (29), 57 (100).

Masa exacta:

EM (ESI positivo), m/z (%): 634 (19), 633 [$(2M + Na)^+$, 30], 344 [$(M + K)^+$, 10], 329 (31), 328 [$(M + Na)^+$, 100], 325 (13), 306 [$(M + H)^+$, 32], 275 [$(M - MeNH)^+$, 22].

EM (masa exacta):

Calculado para $C_{19}H_{32}NO_2$ [$(M + H)^+$]: 306.2428

Hallado: 306.2424

d) Por reacción de 81 con el radical anión del 4,4'-di-*t*-butilbifenilo.

d.1. Generación del radical anión del 4,4'-di-*t*-butilbifenilo.

En un tubo Schlenk de 250 mL de capacidad equipado con entrada y salida de gases se disolvió 4,4'-di-*t*-butilbifenilo (141 mg, 0.53 mmol) en THF anhidro (1.5 mL). Se añadieron pequeños trozos de litio metal (4 mg, 0.58 mmol) y la mezcla transparente se sometió a

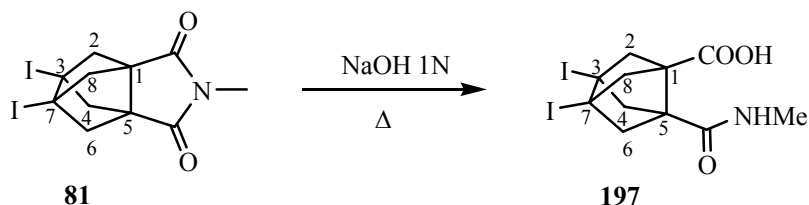
ultrasonidos durante 1.75 h manteniendo la temperatura del baño a 6 – 8 °C. Después de 5 min, la disolución tomó coloración verde oscuro, que se mantuvo durante todo el tiempo.

d.2. Reacción de **81 con el radical anión del 4,4'-di-*t*-butilbifenilo.**

La disolución del radical anión anteriormente generada se colocó en un baño a 0 °C equipado con agitación magnética. Se añadió una disolución de **81** (100 mg, 0.23 mmol) en THF anhidro (0.5 mL). La disolución marrón resultante se dejó reaccionar durante 1 h y después se dejó atemperar durante 12 h. A la disolución resultante se le añadió agua (4 mL) y se extrajo con diclorometano (4 × 4 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida obteniendo un residuo sólido (166 mg) que se analizó por CG/EM (impacto electrónico) mostrando la presencia mayoritaria de di-*t*-butilbifenilo y productos de reducción del mismo.

La fase acuosa se acidificó con HCl 2N y se extrajo con AcOEt (3 × 4 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad obteniendo un residuo sólido de **197** (56 mg) (RMN de ¹H).

- Obtención del ácido 5-(*N*-metilcarbamoil)-3,7-divodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1-carboxílico, **197.**



En un matraz de 5 mL provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo se colocó **81** (100 mg, 0.23 mmol) y disolución acuosa de NaOH 0.5N (0.7 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y se dejó atemperar. La disolución resultante se diluyó con agua (2 mL) y se acidificó con HCl acuoso al 10%. El precipitado formado se filtró a presión reducida lavando bien con agua. El sólido blanco obtenido se secó a presión reducida en presencia de P₂O₅, obteniendo **197** (88 mg, 85% de rendimiento).

Datos analíticos y espectroscópicos de **197**:

Punto de fusión: > 223.5 – 226 °C (desc.)

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 2.39 – 2.49 [señal compleja, 8 H, 2(8)-H₂ y 4(6)-H₂], 2.70 (s, 3 H, MeNH), 4.85 (s, H móviles, COOH y CONHMe).

¹³C-RMN (75.4 MHz, DMSO-d₆) δ: 26.1 [CH₃, MeNH], 42.8 [C, C3(7)], 58.2 (C) y 60.0 (C) (C1 y C5), 60.6 (CH₂) y 60.7 (CH₂) [C2(8) y C4(6)], 167.9 [C, CONHMe], 170.1 [C, COOH].

IR (KBr) ν: 3400 – 2200 [OH st, máx. a 3373, 2943 (NH st.), 2624], 1696 y 1627 (C=O st), 1612, 1549, 1474, 1420, 1330, 1292, 1248, 1219, 1160, 1110, 1072, 991, 960, 743, 710, 640 cm⁻¹.

EM (IE):

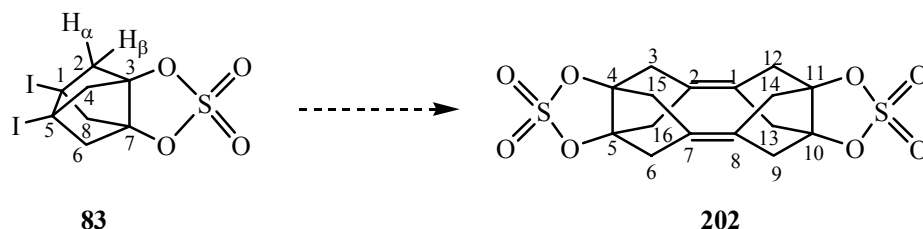
m/z (%): 461 (M^{+} , 1), 443 $[(M - H_2O)^{+}$, 1], 334 $[(M - I)^{+}$, 14], 316 $[(M - I - H_2O)^{+}$, 44], 294 (97), 231 $[(M - I - CONHMe - COOH)^{+}$, 83], 167 (97), 149 (77), 127 (23), 105 (35), 104 $[(M - 2I - CONHMe - COOH)^{+}$, 100], 103 (57), 78 (21), 77 (35).

Análisis elemental:

Calculado para $C_{11}H_{13}I_2NO_3$ (461.04) C 28.66 % H 2.84 % N 3.04 % I 55.05 %

Encontrado C 28.95 % H 2.64 % N 2.83 % I 55.02 %

- Intentos de obtención de 4,5:10,11-bis(sulfonildioxi)pentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, 202.



a) Por reacción de 1,5-sulfonildioxi-3,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **83, con *t*-BuLi.**

En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una disolución de **83** (130 mg, 0.29 mmol) en THF anhidro (2 mL). La disolución se enfrió a $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó gota a gota una disolución de *t*-BuLi (1.5 M en pentano, 0.4 mL, 0.60 mmol). La mezcla resultante se dejó 1 h en agitación a $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se dejó atemperar. Se añadieron gotas de MeOH y H₂O (5 mL) y la mezcla se extrajo con éter ($3 \times 10\text{ mL}$). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporó el disolvente a sequedad, obteniendo un residuo amarillento (30 mg), mezcla compleja de productos que no pudo ser caracterizada (RMN de ¹H y CG/EM)

b) Por reacción de **83 con Na fundido en 1,4-dioxano a reflujo.**

En un matraz de dos bocas de 25 mL de capacidad provisto de refrigerante de reflujo, agitación magnética y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano anhidro (10 mL) y se calentó a reflujo enérgico. Se añadió Na en pequeñas porciones (460 mg, 20 mmol) y se dejó fundir. Se añadió **83** (455 mg, 1.00 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo:

Al cabo de 1 h, se analizó una alícuota por CG/EM, observándose mayoritariamente **83** (93% área relativa). Se dejó 4 h más a reflujo, y la mezcla de reacción se dejó atemperar, se filtró sobre Celite[®] recogiendo el filtrado en un matraz enfriado en baño de acetona/nieve

carbónica y el sólido se lavó con éter dietílico (2×5 mL). El filtrado y lavados reunidos se analizaron por CG/EM mostrando ser una mezcla compleja, de la que no pudo aislarse o caracterizarse producto alguno.

c) Por reacción de 83 con amalgama de Na al 2% en 1,4-dioxano a reflujo.

En un matraz de dos bocas de 25 mL de capacidad provisto de refrigerante de reflujo, agitación magnética y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano anhidro (6.5 mL) y **83** (300 mg, 0.66 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. Se añadió amalgama de Na 2% (1.67 g, 1.45 mmol de Na) y se dejó reaccionar a reflujo de 1,4-dioxano durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar, se filtró sobre Celite[®] lavando el sólido con éter dietílico (3×10 mL). El filtrado y lavados reunidos se evaporaron a sequedad obteniendo un residuo amarillento (270 mg) que analizado por RMN de ^1H mostró ser mayoritariamente producto de partida.

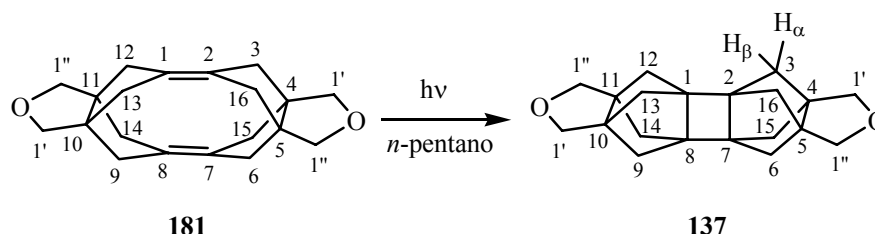
El crudo de reacción se redisolvió en 1,4-dioxano anhidro (6.5 mL), se calentó a reflujo y se añadió amalgama de Na(Hg) 2% (1.67 g) dejándolo reaccionar la mezcla durante 13 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar, se filtró sobre Celite[®] lavando el sólido con éter dietílico (3×10 mL). El filtrado y lavados reunidos se evaporaron a sequedad obteniendo un residuo amarillento (190 mg) que analizado por RMN de ^1H y CG/EM mostró ser mayoritariamente producto de partida.

d) Por reacción de 83 con Na fundido en 1,4-dioxano a reflujo.

En un matraz de dos bocas de 10 mL de capacidad provisto de refrigerante de reflujo, agitación magnética y atmósfera inerte, se colocó 1,4-dioxano anhidro (5 mL) y se calentó a reflujo enérgico. Se añadió Na en pequeñas porciones (53 mg, 2.31 mmol) y se dejó fundir. Se añadió **83** (500 mg, 1.1 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar, se filtró por gravedad lavando el sólido con éter dietílico (4×10 mL). El filtrado y lavados reunidos se destilaron a presión atmosférica y el residuo (250 mg) resultó ser mayoritariamente producto de partida (RMN de ^1H).

El análisis por CG/EM de las fracciones de disolvente destiladas mostró la presencia mayoritaria de un compuesto de $t_r = 6.37$ min, de estructura desconocida.

- **Obtención de 4,5:10,11-bis(oxidimetilen)heptaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}.0^{1,8}.0^{2,7}]hexadecano, **137**.^a**



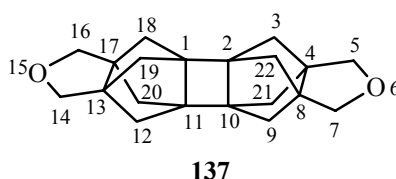
En un reactor de inmersión de cuarzo equipado con agitación magnética, atmósfera inerte y lámpara de vapor de Hg (media presión) de 125W se preparó una suspensión de **181** (40 mg, 0.13 mmol) en *n*-pentano destilado y previamente desgasado (60 mL). Se cerró el sistema y se irradió a temperatura ambiente durante 6 h. Se evaporó el disolvente en frío a presión reducida obteniendo un residuo (40 mg) que analizado por ¹H-RMN mostró ser una mezcla de **181** y **137** en una relación aproximada de 1:0.5.

Datos espectroscópicos de **137**:

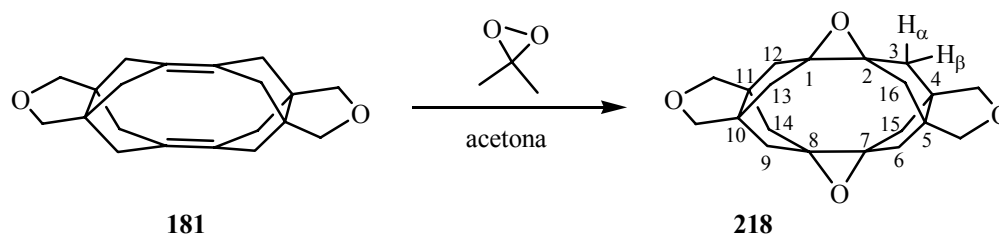
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 8 H) y 1.93 (d, J = 7.2 Hz, 8 H) [3(6,9,12,13,14,15,16)-H₂], 3.60 [s, 8 H, 4 CH₂O].

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 50.6 [CH₂, C3(6,9,12,13,14,15,16)], 54.1 [C, C1(2,7,8)], 63.9 [C, C4(5,10,11)], 67.8 [CH₂, 4 CH₂O].

a) Nombre alternativo, obtenido con programa POLCYC: 6,15-dioxanonaciclo[11.5.1.1^{2,8}.1^{4,10}.1^{11,17}.0^{1,11}.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{13,17}]docosano.



- Obtención de 1,2:7,8-diepoxi-4,5:10,11-bis(oxidimetilen)pentaciclo
[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadecano, **218**.^a



En un matraz de 5 mL de capacidad equipado con salida de gases, agitación magnética y atmósfera inerte se colocó una disolución de dimetildioxirano en acetona (0.7 mL, 0.07 M, 0.049 mmol), se añadió **181** (5.4 mg, 0.018 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó a sequedad obteniendo **218** (6 mg, rendimiento cuantitativo) como sólido blanco.

La muestra analítica se obtuvo por cristalización de diclorometano/*n*-pentano (1:1).

Datos analíticos y espectroscópicos de **218**:

Punto de fusión: > 298 °C (desc.)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.85 [d, J = 13.5 Hz, 8 H, 3(6,9,12,13,14,15,16)-H_α], 2.15 [d, J = 13.5 Hz, 8 H, 3(6,9,12,13,14,15,16)-H_β], 3.75 [s, 8 H, CH₂-O].

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 42.2 [CH₂, C3(6,9,12,13,14,15,16)], 56.6 [C, C4(5,10,11)], 74.3 [C, C1(2,7,8)], 82.1 [CH₂, CH₂-O].

IR (KBr) ν: 2967, 2934, 2855, 1474, 1464, 1431, 1364, 1302, 1291, 1277, 1208, 1195, 1154, 1132, 1085, 1041, 991, 971, 952, 925, 898, 718, 694, 662 cm⁻¹.

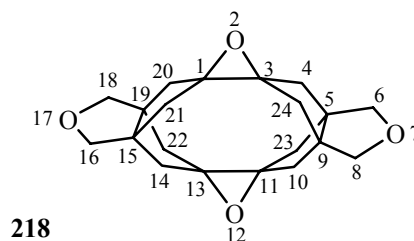
CG/EM (IE):

$t_r = 26.65$ min, m/z (%): 329 (8), 328 (M^+ , 36), 164 (16), 133 (18), 123 (28), 117 (50), 107 (51), 105 (32), 95 (29), 91 (100), 79 (66), 77 (59), 65 (33), 55 (34), 53 (34).

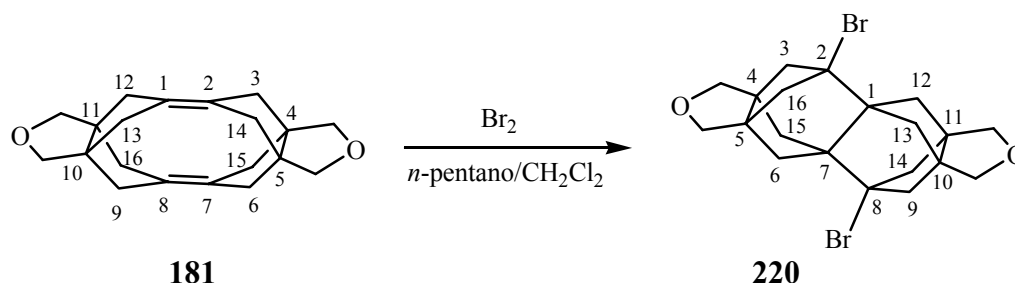
Análisis elemental:

Calculado para $C_{20}H_{24}O_4$ (328.41)	C	73.15 %	H	7.37 %
Calculado para $C_{20}H_{24}O_4 \cdot 0.25H_2O$	C	72.16 %	H	7.42 %
Encontrado	C	71.90 %	H	7.29 %

a) Nombre alternativo, obtenido con programa POLCYC: 2,7,12,17-tetraoxanonaciclo[13.5.1.1^{3,9}.1^{5,11}.1^{13,19}.0^{1,3}.0^{5,9}.0^{11,13}.0^{15,19}]tetracosano



- Obtención de 2,8-dibromo-4,5:10,11-bis(oxidimetilen)hexaciclo
[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}.0^{1,7}]hexadecano, **220**.



En un matraz de 50 mL de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se preparó una suspensión de **181** (20 mg, 0.07 mmol) en *n*-pentano previamente destilado y desgasado (10 mL). A la suspensión se añadió gota a gota una disolución de bromo (3 mL, 0.19 mmol) [preparada a partir de bromo (0.1 mL) en diclorometano (5 mL)] y se dejó en agitación a temperatura ambiente y tapado de la luz durante 13 h. La disolución oscura resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con disolución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10% (3 × 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida obteniendo un residuo levemente amarillento (42 mg) que se cristalizó de AcOEt/*n*-pentano a –30 °C obteniendo **220** (21 mg, 69% de rendimiento) como sólido cristalino transparente.

Datos analíticos y espectroscópicos de **220**:

Punto de fusión: > 305 °C (desc.), 313.5 – 314 °C

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.91 [d, J = 11.5 Hz, 4 H, 3(9,14,16)-H_β], 2.01 [dd, J = 11.5 Hz, J' = 2.0 Hz, 4 H, 3(9,14,16)-H_α], 2.11 [dd, J = 11.5 Hz, J' = 2.0 Hz, 4 H, 6(12,13,15)-H_α], 2.32 [d, J = 11.5 Hz, 4 H, 6(12,13,15)-H_β], 3.51 [d, J = 9.5 Hz, 4 H, O-CH_{anti}], 3.61 [d, J = 9.5 Hz, 4 H, O-CH_{sin}].

^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ : 44.7 [CH_2 , C3(9,14,16)], 54.3 [CH_2 , C6(12,13,15)], 59.9 [C, C4(5,10,11)], 61.5 [C, C1(7)], 70.7 [C, C2(8)], 76.2 [CH_2 , $\underline{\text{CH}_2\text{-O}}$].

IR (KBr) ν : 3431, 2958, 2920, 2874, 2841, 1718, 1459, 1359, 1306, 1267, 1237, 1176, 1103, 1089, 1028, 979, 951, 924, 910, 857, 739, 723, 659 cm^{-1} .

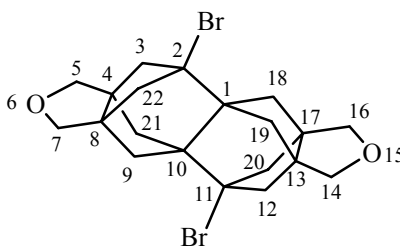
CG/EM (IE):

$t_r = 29.13$ min, m/z (%): 378 (21), 377 (98), 376 (22), 375 [$(\text{M} - \text{HBr})^+$, 100], 295 [$(\text{M} - \text{HBr} - \text{Br})^+$, 31], 165 (22), 143 (20), 141 (26), 131 (20), 129 (32), 128 (31), 119 (21), 117 (30), 116 (20), 115 (39), 107 (21), 105 (37), 93 (24), 91 (70), 83 (22), 81 (30), 79 (44), 77 (48), 67 (20), 65 (24), 55 (37), 53 (27).

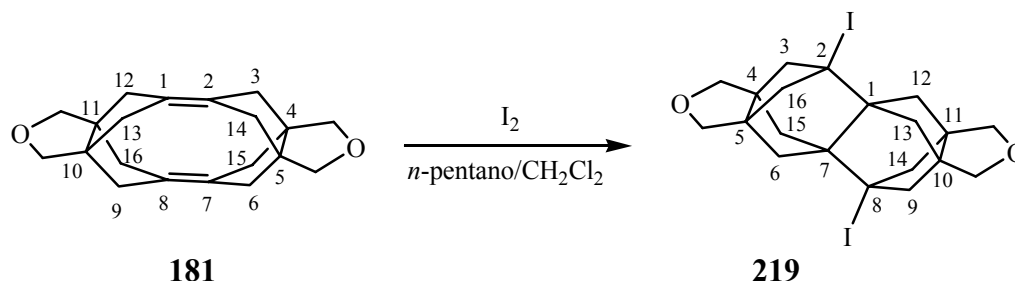
Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Br}_2$ (456.21)	C	52.65 %	H	5.30 %
Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Br}_2 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$	C	51.14 %	H	5.47 %
Encontrado	C	51.15 %	H	5.32 %

a) Nombre alternativo, obtenido con programa POLCYC: 2,11-dibromo-6,15-dioxaoctaciclo[11.5.1.1^{2,8}.1^{4,10}.1^{11,17}.0^{1,10}.0^{4,8}.0^{13,17}]docosano.



- Obtención de 4,5:10,11-bis(oxidimetilen)-2,8-divodohexaciclo
[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}.0^{1,7}]hexadecano, **219**.



En un matraz de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se preparó una disolución de **181** (37 mg, 0.13 mmol) en diclorometano (13 mL). Se añadió gota a gota una disolución de yodo (4 mL, 0.8 mmol) [preparada a partir de yodo (254 mg) en diclorometano (5 mL)] y se dejó en agitación a temperatura ambiente y tapado de la luz durante 20 h. La disolución oscura resultante se diluyó con diclorometano (10 mL) y se lavó con disolución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10% (3 × 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida obteniendo un residuo levemente amarillento (59 mg) que se cristalizó de tolueno obteniendo **219** (47 mg, 69% de rendimiento) como sólido cristalino.

Datos analíticos y espectroscópicos de **219**:

Punto de fusión: 340.6 – 341.7 °C

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.92 [dd, J = 11.0 Hz, J' = 2.0 Hz, 4 H, 3(9,14,16)-H_α], 1.96 [dd, J = 11.0 Hz, J' = 2.0 Hz, 4 H, 3(9,14,16)-H_β], 2.22 [dd, J = 11.0 Hz, J' = 2.0 Hz, 4 H, 6(12,13,15)-H_α], 2.46 [dd, J = 11.0 Hz, J' = 2.0 Hz, 4 H, 6(12,13,15)-H_β], 3.52 [d, J = 9.5 Hz, 4 H, O-CH_{anti}], 3.61 [d, J = 9.5 Hz, 4 H, O-CH_{sin}].

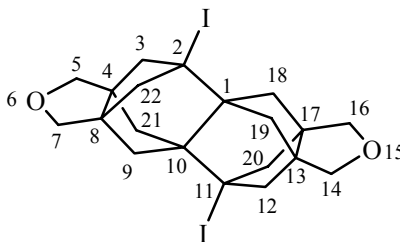
^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ : 47.6 [CH_2 , C3(9,14,16)], 55.6 [C, C2(8)], 57.7 [CH_2 , C6(12,13,15)], 61.5 [C, C1(7)], 61.6 [C, C4(5,10,11)], 75.9 [CH_2 , $\text{CH}_2\text{-O}$].

IR (KBr) ν : 3434, 2971, 2946, 2845, 1466, 1455, 1355, 1304, 1259, 1237, 1189, 1171, 1103, 1081, 1060, 1028, 991, 975, 949, 918, 906, 854, 731, 724, 653 cm^{-1} .

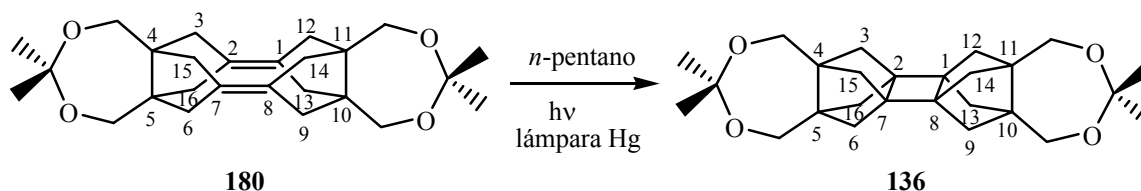
CG/EM (IE):

$t_r = 30.97$ min, m/z (%): 424 (20), 423 [$(M - I)^+$, 90], 296 [$(M - 2 I)^+$, 100], 129 (21), 128 (28), 115 (25), 105 (28), 91 (53), 81 (21), 79 (33), 77 (38), 55 (23).

a) Nombre alternativo, obtenido con programa POLCYC: 2,11-diiodo-6,15-dioxaoctaciclo[11.5.1.1^{2,8}.1^{4,10}.1^{11,17}.0^{1,10}.0^{4,8}.0^{13,17}]docosano.



- Obtención de 4,5:10,11-bis[isopropilidenbis(oximetilen)]heptaciclo
[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}.0^{1,8}.0^{2,7}]hexadecano, **136**.



En un reactor de inmersión de cuarzo equipado con agitación magnética, atmósfera inerte y lámpara de vapor de Hg (media presión) de 125W se preparó una suspensión de **180** (200 mg, 0.45 mmol) en 150 mL de *n*-pentano destilado y desgasado. Se cerró el sistema y se irradió a temperatura ambiente durante 8 h. Se evaporó el disolvente en frío a presión reducida obteniendo **136** cuantitativamente como sólido blanco.

La muestra analítica se obtuvo por cristalización de CH₂Cl₂/*n*-pentano (1:1).

Datos analíticos y espectroscópicos de **136**:

Punto de fusión: 227.3 – 228.6 °C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.43 [s, 12 H, CH₃], 1.69 [s, 16 H, 3(6,9,12,13,14,15,16)-H₂], 3.83 [s, 8 H, CH₂O].

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 24.7 [señal ancha CH₃, CH₃], 50.8 [C, C1(2,7,8)], 51.1 [CH₂, C3(6,9,12,13,14,15,16)], 58.2 [C, C4(5,10,11)], 64.2 [CH₂, CH₂O], 101.4 [C, O-C(CH₃)₂-O].

IR (KBr) ν: 2986, 2967, 2954, 2924, 2878, 1473, 1443, 1379, 1366, 1290, 1275, 1248, 1215, 1178, 1156, 1080, 1072, 1035, 843, 806, 668 cm⁻¹.

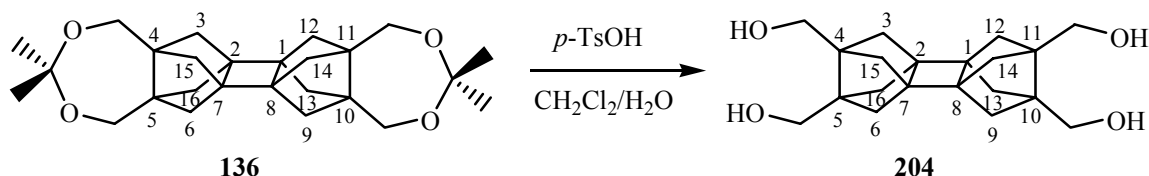
CG/EM (IE):

$t_r = 29.4$ min, m/z (%): 412 (M^+ , 11), 354 [$(M - C_3H_6O)^+$, 19], 297 (22), 296 [$(M - 2 C_3H_6O)^+$, 100], 265 (14), 207 (24), 91 (22), 58 (16).

Análisis elemental:

Calculado para $C_{26}H_{36}O_4$ (412.57)	C	75.69 %	H	8.80 %
Encontrado	C	69.36 %	H	8.37 %

- Obtención de 4,5,10,11-tetrakis(hidroximetil)heptaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}.0^{1,8}.0^{2,7}]hexadecano, **204**.



En un matraz de 25 mL de capacidad se disolvió **136** (38 mg, 0.09 mmol) en diclorometano (10 mL). A la disolución se añadió ácido *p*-toluensulfónico (1 mg) y agua (0.05 mL). La mezcla se calentó a 35 °C y se sometió a un baño de ultrasonidos durante 5–10 min. El precipitado aparecido se filtró a presión reducida, lavando con agua para eliminar las trazas de ácido *p*-toluensulfónico. El agua del sólido se eliminó en desecador a presión reducida en presencia de P₂O₅ durante 20 min proporcionando **204** como sólido blanco (25 mg, 82% de rendimiento).

Datos analíticos y espectroscópicos de **204**:

Punto de fusión: > 240 °C (desc.)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.47 (d, J = 7.7 Hz, 8 H) y 1.67 (d, J = 7.7 Hz, 8 H), [3(6,9,12,13,14,15,16)-H_α y 3(6,9,12,13,14,15,16)-H_β], 3.61 [d, J = 4.7 Hz, 8 H, CH₂O], 4.78 [t, J = 4.7 Hz, 4 H, CH₂OH].

¹³C-RMN (75.4 MHz, DMSO-d₆) δ: 50.4 [CH₂, C3(6,9,12,13,14,15,16)], 57.8 [CH₂, CH₂O], 49.6 [C, C1(2,6,7)], 61.6 [C, C4(5,10,11)].

IR (KBr) ν: 3261, 2957, 2930, 2881, 1474, 1306, 1276, 1220, 1178, 1119, 1078, 1030, 748, 684 cm⁻¹.

EM (IE):

m/z (%): 333 (22), 332 [M^+ , 100], 283 (11), 265 (17), 253 (18), 193 (12), 181 (16), 179 (12), 169 (11), 167 (13), 165 (15), 157 (15), 155 (16), 153 (10), 145 (10), 143 (16), 142 (10), 141 (17), 133 (10), 131 (14), 129 (24), 128 (21), 121 (10), 119 (16), 117 (19), 115 (22), 107 (14), 105 (29), 103 (10), 95 (10), 93 (18), 91 (56), 81 (20), 79 (41), 78 (11), 77 (33), 69 (13), 67 (18), 65 (15), 57 (18), 55 (32), 53 (15).

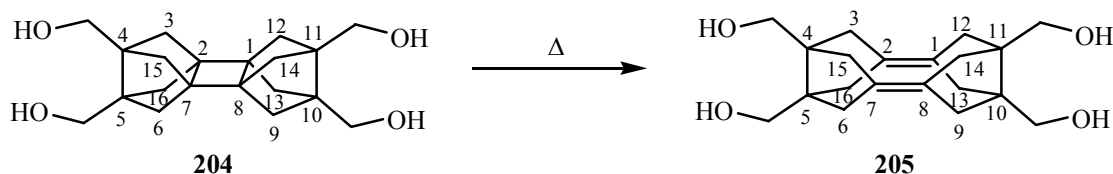
Análisis elemental:

Calculado para $C_{20}H_{28}O_4$ (332.44)	C	72.26 %	H	8.49 %
Calculado para $C_{20}H_{28}O_4 \cdot 1.5H_2O$ (359.46)	C	66.83 %	H	8.69 %
Encontrado	C	66.80 %	H	8.01 %

Masa Exacta:

Calculado para $C_{20}H_{28}NaO_4$ [(M + Na)]:	355.1885
Hallado:	355.1898

- Obtención de 4,5,10,11-tetrakis(hidroximetil)pentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, **205**.



En un matraz de 25 mL de capacidad equipado con agitación magnética, se suspendió **204** (15 mg, 0.045 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y se calentó a reflujo durante 2 h. Se dejó atemperar la suspensión resultante y se evaporó el disolvente de reacción a presión reducida proporcionando cuantitativamente **205** como sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de **205**:

Punto de fusión: > 245 °C (desc.)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.10 (d, J = 12.2 Hz, 8 H) y 2.29 [d, J = 12.2 Hz, 8 H], [3(6,9,12,13,14,15,16)-H _{α} y 3(6,9,12,13,14,15,16)-H _{β}], 3.48 [d, J = 5.1 Hz, 8 H, CH₂O], 5.08 [t, J = 5.1 Hz, 4 H, CH₂OH].

¹³C-RMN (75.4 MHz, DMSO-d₆) δ : 42.9 [CH₂, C3(6,9,12,13,14,15,16)], 47.7 [C, C4(5,10,11)], 65.3 [CH₂, CH₂O], 130.3 [C, C1(2,6,7)].

IR (KBr) ν : 3270, 2979, 2960, 2897, 2852, 2834, 1451, 1330, 1313, 1299, 1269, 1240, 1200, 1173, 1134, 1071, 1040, 1023, 962, 864, 813, 727, 693 cm⁻¹.

EM (IE):

m/z (%): 333 [(M + 1)⁺, 25], 332 [M⁺, 91], 283 (10), 265 (17), 253 (18), 235 (10), 1195 (12), 93 (15), 183 (10), 181 (21), 179 (15), 178 (10), 171 (10), 169 (15), 167 (17), 166 (11), 165 (20), 159 (10), 157 (21), 156 (11), 155 (24), 154 (11), 153 (16), 152 (10), 145 (16), 143 (25), 142 (17), 141 (26), 133 (15), 131 (22), 130 (11), 129 (39), 128 (34), 127 (10), 121 (15), 120 (15), 119 (27), 118 (11), 117 (34), 116 (14), 115 (40), 109 (12), 107 (25), 106 (11), 105 (52), 104 (10), 103 (18), 95 (14), 93 (30), 92 (15), 91 (100), 81 (32), 79 (75), 78 (21), 77 (66), 69 (15), 67 (30), 65 (30), 57 (21), 55 (47), 53 (30), 51 (15).

Análisis elemental:

Calculado para C ₂₀ H ₂₈ O ₄ (332.44)	C	72.26 %	H	8.49 %
Calculado para C ₂₀ H ₂₈ O ₄ ·3/4H ₂ O (345.95)	C	69.44 %	H	8.59 %
Encontrado	C	69.26 %	H	8.33 %

Conclusiones

CONCLUSIONES

1. Se ha puesto a punto una secuencia sintética que partiendo de 9,10-fenantrenoquinona permite acceder a derivados bisnoradamantánicos 3,7-diyodados diferentemente funcionalizados en las posiciones 1 y 5.
2. Se han generado y atrapado en forma de aductos Diels-Alder seis nuevos alquenos altamente piramidalizados, derivados del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-3(7)-eno, conteniendo sustituyentes diversos en las posiciones 1 y 5: 2,2'-bifenileno (**145**), sulfonildioxi (**156**), bismetoxicarbonil (**152**), metilaminodicarbonil (**153**), oxidimetilen (**135**) y isopropilidenbis(oximetilen) (**134**). Normalmente, la mezcla del precursor diyodado y el dieno se hace reaccionar con *t*-BuLi en el seno de THF a -78 °C.
3. Se han obtenido dos dímeros diénicos a partir de dos de los seis alquenos piramidalizados anteriores: 4,5:10,11-bis[isopropilidenbis(oximetilen)]pentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno (**180**) y 4,5:10,11-bis(oxidimetilen)pentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno (**181**), cuyos precursores contienen las funciones éter o acetal. También se ha obtenido el dieno 4,5-(2,2'-bifenileno)-10,11-dimetilpentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno (**177**) derivado del acoplamiento cruzado entre dos alquenos piramidalizados diferentes: 3,7-(2,2'-bifenileno)triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-eno (**145**) y 3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-eno (**38**). Normalmente, el precursor o mezcla de precursores diyodados correspondientes se hizo reaccionar con sodio fundido en el seno de 1,4-dioxano a reflujo.
4. Se ha efectuado la conversión de los dímeros diénicos **180** y **181** en los correspondientes dímeros ciclobutánicos por irradiación en ausencia de fotosensibilizadores y se ha estudiado la reversión térmica de los dímeros ciclobutánicos **136**, **137** y **204** a los correspondientes dienos por RMN de ¹H y cálculos teóricos y, en los casos de **136** y **204** por DSC.

5. Se han observado reacciones de adición transanular de bromo y yodo al dímero diénico 4,5:10,11-bis(oxidimetilen)pentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno (**181**), un tipo de transformación que no había sido previamente observada en sistemas relacionados preparados en nuestro grupo de investigación.

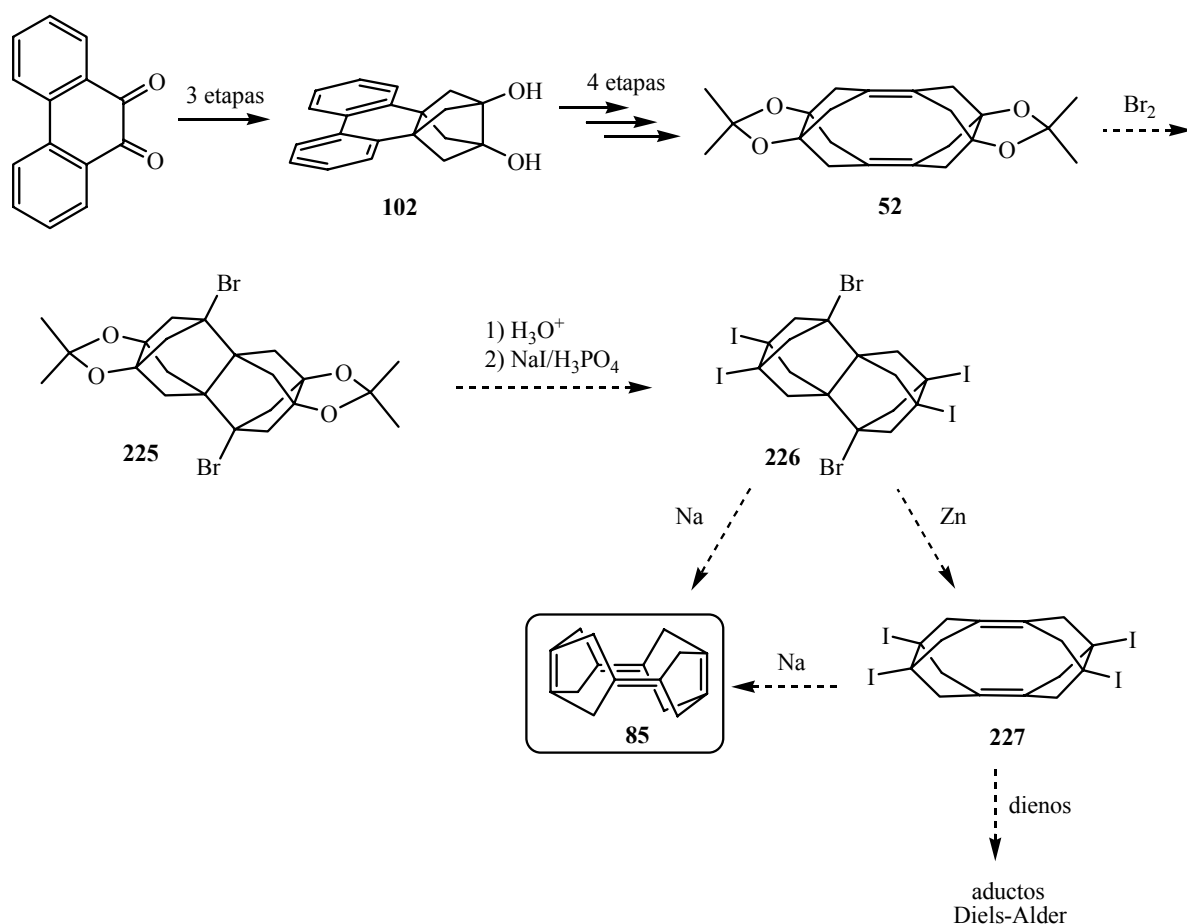
6. Han resultado negativos los intentos de conversión de 4,5,10,11-tetrakis(hidroximetil)heptaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}.0^{1,8}.0^{2,7}]hexadecano (**204**) al correspondiente tetraácido **206**, posible precursor de pentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,4,7,10-tetraeno **85**.

7. Se ha llevado a cabo la caracterización completa por RMN de ¹H, ¹³C, EM, IR y análisis elemental o masa exacta de la mayor parte de los nuevos compuestos preparados en esta Tesis Doctoral y se han asignado completamente todas las señales de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C gracias a los experimentos de homocorrelación (COSY ¹H/¹H y NOESY) y heterocorrelación ¹H/¹³C a 1 enlace (HSQC) y a varios enlaces (HMBC).

Perspectivas de Futuro

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Los resultados descritos en la presente Tesis Doctoral, junto con los previamente obtenidos por nuestro grupo de investigación permiten plantear una nueva ruta sintética hacia el tetraeno **85** (Esquema 1). Esta nueva ruta implica el uso del dímero **52**, cuya preparación es mucho más simple que la preparación de **180** ó **181**, como producto de partida. La protección del sistema diénico de **52** podría efectuarse por adición transanular de bromo como se ha efectuado en esta Tesis con el dieno **181**. Parece razonable que este proceso pueda revertirse por reducción con un metal (por ejemplo Zn: eliminación 1,4 en un intermedio organozíncico). La reacción transanular genera dos subunidades de triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano, mucho menos tensionadas que las de triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano.



Esquema 1.

Sobre derivados del triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano, hay precedentes de sustitución de dos grupos hidroxilo por yodo en posición cabeza de puente,^{22a} lo que sugiere que el compuesto **226** puede ser preparado a partir de **225**. La conversión de **226** en el tetraeno **85** parece razonable, aunque como hemos indicado antes, **85** puede ser un compuesto poco estable y su aislamiento y/o detección pueden ser problemáticos.

Bibliografía

1. K. Mislow, *Introduction to Stereochemistry*, W.A. Benjamin: New York, 1965, p. 1-15.
2. W. D. Allen, A. G. Császár, D. A. Horner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6834-6849.
3. a) J. R. Wiseman, W. A. Pletcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 956-962. b) K. J. Shea, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1683-1715. c) A. Levy, S. Cohen, I. Agranat, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2755-2763.
4. a) G. W. Wijman, G. A. Iglesias, M. C. Beekman, W. H. de Wolf, F. Bickelhaupt, H. K. Kooijman, A. L. Spek, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1216-1227. b) M. E. Squillacote, J. DeFellipis, Q. Shu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15983-15988. c) S. E. Barrows, T. H. Eberlein, *J. Chem. Educ.* **2005**, *82*, 1329-1333.
5. W. V. Volland, E. R. Davidson, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 533-537.
6. a) K. B. Wiberg, M. G. Matturro, P. J. Okarma, M. E. Jason, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2194-2200. b) P. D. Barlett, R. Banavali, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6043-6050. c) J. M. Smith, D. A. Hrovat, W. T. Borden, M. Allan, K. R. Asmis, C. Bulliard, E. Haselbach, U. C. Meier, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3816-3817.
7. Por ejemplo, véanse: a) P. E. Eaton, M. Maggini, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7230-7232. b) J. Schäfer, G. Szeimies, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5253-5254.
8. D. A. Hrovat, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4710-4718.
9. a) Kumar, J. D. Lichtenhan, S. C. Critchlow, B. E. Eichinger, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5633-5634. b) K. Morokuma, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1912-1914. c) A. Nicolaides, J. M. Smith, A. Kumar, D. M. Barnhardt, W. T. Borden, *Organometallics* **1995**, *14*, 3475-3485. d) J. Uddin, S. Dapprich, G. Frenking, B. F. Yates, *Organometallics* **1999**, *18*, 457-465. e) B. F. Yates, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *635*, 142-152. f) F. A. Theophanous, A. J. Tasiopoulos, A. Nicolaides, X. Zhou, W. T. G. Johnson, W. T. Borden, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3001-3004.
10. a) S. Vázquez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 2100-2103. b) G. Rasul, G. A. Olah, G. K. Prakash, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 7197-7201. Véase también referencia 4b.
11. A. C. Cope, R. A. Pike, C. F. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3212-3215.
12. N. M. Weinshenker, F. D. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 506-506.
13. R. L. Viavattene, F. D. Greene, L. D. Cheung, R. Majeste, L. M. Trefonas, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4342-4343.

14. a) T. Tsuji, S. Nishida, M. Okuyama, E. Osawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9804-9813. b) T. Tsuji, M. Okuyama, M. Ohkita, T. Imai, T. Suzuki, *Chem. Commun.* **1997**, 2151-2152.
15. a) H. Prinzbach, K. Weber, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2239-2257. b) K. Weber, T. Voss, D. Heimbach, A. Weiler, M. Keller, J. Wörth, L. Knothe, K. Exner, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5471-5474.
16. K. Lukin, P. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7652-7656.
17. W. T. Borden, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1095-1109.
18. a) S. Vázquez, P. Camps, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5147-5208. b) S. Vázquez, P. Camps, *Anales R. Soc. Esp. Quim.* **2005**, *101* (4), 13-21.
19. a) P. Camps, F. J. Luque, M. Orozco, F. Pérez, S. Vázquez, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8605-8608. b) P. Camps, M. Font-Bardia, N. Méndez, F. Pérez, X. Pujol, X. Solans, S. Vázquez, M. Vilalta, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4679-4696.
20. D. A. Hrovat, F. Miyake, G. Trammell, K. E. Gilbert, J. Mitchell, J. Clardy, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5524-5526.
21. a) R. Greenhouse, W. T. Borden, K. Hirotsu, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1664-1666. b) G. E. Renzoni, T.-K. Yin, F. Miyake, W. T. Borden, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1581-1584.
22. a) W. T. Borden, T. Ravindranathan, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 4125-4127. b) G. E. Renzoni, W. T. Borden, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5231-5236. c) G. E. Renzoni, T. K. Yin, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7121-7122.
23. a) P. Camps, J. Castañé, M. T. Santos, *Chem. Lett.* **1984**, 1367-1370. b) P. Camps, D. Mauleón, C. Minguillón, X. Parcerisas, F. Pérez, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1715-1718.
24. a) S. Vázquez, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, Barcelona, **1996**. b) P. Camps, M. Font-Bardia, F. Pérez, X. Solans, S. Vázquez, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 912-914. c) P. Camps, M. Font-Bardia, F. Pérez, L. Solà, X. Solans, S. Vázquez, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8601-8604. d) P. Camps, F. Pérez, S. Vázquez, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9727-9734. Véase también la referencia 19.
25. Xavier Pujol, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, Barcelona, **2001**.
26. P. Camps, X. Pujol, S. Vázquez, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10081-10086.
27. B. M. Branen, L. A. Paquette, D. A. Hrovat, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 774-776.

-
28. a) P. Camps, X. Pujol, S. Vázquez, *Org. Lett.* **2000**, 2, 4225-4228. b) P. Camps, X. Pujol, S. Vázquez, M. A. Pericàs, C. Puigjaner, L. Solà, *Tetrahedron* **2001**, 57, 8511-8520.
29. a) S. H. Bertz, J. M. Cook, A. Gawish, U. Weiss, *Org. Synth. Collect.* **1990**, 7, 50-56. b) A. K. Gupta, X. Fu, J. P. Snyder, J. M. Cook, *Tetrahedron* **1991**, 47, 3665-3710. c) X. Fu, J. M. Cook, *Aldrichimica Acta* **1992**, 25, 43-54.
30. a) T. J. Brocksom, N. Petragnani, R. Rodríguez, H. La Scala Teixeira, *Synthesis* **1975**, 396-397. b) J. L. Belletire, E. G. Spletzer, A. R. Pinhas, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5969-5972. c) P. Camps, C. Iglesias, M. J. Rodríguez, M. D. Grancha, M. E. Gregori, R. Lozano, M. A. Miranda, M. Figueredo, A. Linares, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 647-654.
31. R. M. Moriarty, J. S. Khosrowshahi, T. M. Dalecki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 675-676.
32. J. I. Concepción, C. G. Francisco, R. Freire, R. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 402-404.
33. D. Mink, G. Deslongchamps, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7035-7038.
34. S. Kaneko, N. Nakajima, M. Shikano, T. Katoh, S. Terashima, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5485-5506.
35. C. Ayats, P. Camps, M. D. Duque, M. Font-Bardia, M. R. Muñoz, X. Solans, S. Vázquez, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8715-8718.
36. D. H. R. Barton, R. E. O'Brien, S. Sternhell, *J. Chem. Soc.* **1962**, 470-476.
37. Durante la redacción de la presente Memoria, Quiclet-Siret y Zard han descartado que esté implicado un proceso radicalario, demostrando inequívocamente la intermediación de un diazocompuesto. B. Quiclet-Siret, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2006**, 1831-1832.
38. a) D. H. R. Barton, G. Bashiardes, J.-L. Fourrey, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1605-1608. b) D. H. R. Barton, G. Bashiardes, J.-L. Fourrey, *Tetrahedron* **1988**, 44, 147-162.
39. D. H. R. Barton, M. Chen, J. Cs. Jászberényi, D. K. Taylor, *Org. Synth., Collect.* **1998**, 9, 147-150.
40. a) R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 1097-1119. b) R. Skoda-Földes, J. Horváth, Z. Tuba, L. Kollár, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 586, 94-100.
41. C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, 11, 3009-3013.
42. H. Park, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5378-5379.

43. a) M. W. Rathke, A. Lindert, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4605-4606. b) Y. Ito, T. Konoike, T. Harada, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1487-1493. c) J. H. Babler, S. J. Sarussi, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3462-3464.
44. Y. Ito, T. Konoike, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 649-651.
45. R. H. Frazier, Jr., R. L. Harlow, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5408-5411.
46. I. Ojima, S. M. Brandstadter, R. J. Donovan, *Chem. Lett.* **1992**, 1591-1594.
47. E. M. Kaiser, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3659-3660.
48. A. H. Pagano, H. Shechter, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 295-303.
49. a) Laura Sánchez, Tesis Doctoral, **2006**, Universitat de Barcelona, Barcelona. b) A. González, *Synth. Commun.* **1991**, 21, 1353-1360.
50. En las reacciones con LDA la desprotonación se hacía a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la adición del yodo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.
51. Carles Ayats, Tesis Doctoral, Universitat de Barcelona, Barcelona, (en redacción).
52. D. Crich, *The Hunsdiecker and Related Reactions*, en *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, S. V. Ley, Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 7, p 723-725.
53. Una secuencia similar ya se había utilizado con anterioridad en el grupo para otros compuestos bisnoradamantánicos relacionados. Véase: P. Camps, A. E. Lukach, R. A. Rossi, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5366-5373.
54. D. P. Kelly, A. K. Serelis, D. H. Solomon, P. E. Thompson, *Aust. J. Chem.* **1987**, 40, 1631-1639.
55. Cabe destacar que durante la realización de esta Tesis Doctoral se ha descrito que el tratamiento de ácidos alifáticos, pero no aromáticos, con yodo catalítico en metanol a reflujo proporciona ésteres con rendimientos casi cuantitativos. Véase, K. Ramalinga, P. Vijayalakshmi, T. N. B. Kaimal, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 879-882.
56. Experimentos preliminares de oxidación de **76** con RuO_4 (generado a partir de RuCl_3 y NaOCl como cooxidante) proporcionaron mezclas complejas de productos.
57. C. Ayats, P. Camps, M. Font-Bardia, M. R. Muñoz, X. Solans, S. Vázquez, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7436-7444.
58. M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 5th Ed., Wiley Inter-Science: New York, USA, **2001**.
59. C. F. Lane, *Chem. Rev.* **1976**, 76, 773-799.

60. a) M. P. J. Donners, M. C. Hersmis, J. P. A. Custers, J. Meuldijk, J. A. J. M. Vekemans, L. A. Hulshof, *Org. Proc. Res. & Dev.* **2002**, 6, 606-610. b) R. B. Ward, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3009-3011.
61. M. K. Hargreaves, J. G. Pritchard, H. R. Dave, *Chem. Rev.* **1970**, 70, 439-469.
62. M. J. Daly, G. W. Jones, P. J. Nicholls, H. J. Smith, M. G. Rowlands, M. A. Bunnett, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 520-523.
63. a) H.-S. Byun, L. He, R. Bittman, *Tetrahedron* **2000**, 7051-7091. b) B. B. Lohray, *Synthesis* **1992**, 1035-1052.
64. R. W. Hoffmann, H. C. Stiasny, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4595-4598.
65. J. D. Winkler, M. B. Rouse, M. F. Greaney, S. J. Harrison, Y. T. Jeon, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9726-9728.
66. F. G. Calvo-Flores, P. García-Mendoza, F. Hernández-Mateo, J. Isac-García, F. Santoyo-González, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3944-3961.
67. A. P. Marchand, I. N. N. Namboothiri, B. Ganguly, W. H. Watson, S. G. Bodige, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5105-5109.
68. H. Hart, A. Bashir-Hashemi, J. Luo, M. A. Meador, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 1641-1654.
69. P. Camps, J. A. Fernández, M. Font-Bardia, X. Solans, S. Vázquez, *Tetrahedron* **2005**, 61, 3593-3603.
70. W. G. Kofron, L. M. Baclawski, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1879-1880.
71. J. Reinbold, E. Sackers, T. Oßwald, K. Weber, A. Weiler, T. Voss, D. Hunkler, J. Wörth, L. Knothe, F. Sommer, N. Morgner, B. von Issendorff, H. Prinzbach, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 509-524.
72. a) C. M. D. Beels, M. J. Coleman, R. J. K. Taylor, *Synlett* **1990**, 479-480. b) B. Chao, K. C. McNulty, D. C. Dittmer, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7209-7212.
73. Recientemente, en el contexto de la Tesis Doctoral de C. Ayats, nuestro grupo ha demostrado la formación de **159** como un intermedio muy reactivo por deshalogenación de 1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano. C. Ayats, P. Camps, J. A. Fernández, S. Vázquez, *Chem. Eur. J.* **2006**, ASAP.
74. a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652. b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785-789. c) J. S. Binkley, J. A. Pople, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 939-947. d) M. S. Gordon, J. S. Binkley, J. A. Pople, W. J. Pietro, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2797-2803.

75. K. T. Finley, *Chem. Rev.* **1964**, 64, 573-589.
76. a) P. K. Freeman, L. L. Hutchinson, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1924-1930. b) K. B. Wiberg, S. T. Waddell, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2194-2216. c) B. Mudryk, T. Cohen, *Org. Synth., Coll.* **1998**, 9, 306-309.
77. a) N. S. Poonia, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1012-1019. b) J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 338-345. c) G. W. Gokel, W. M. Leevy, M. E. Weber, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2723-2750.
78. H.-D. Martin, B. Mayer, K. Weber, F. Wahl, H. Prinzbach, *Liebigs Ann.* **1995**, 2019-2025.
79. De acuerdo con la definición de von R. Schleyer, un alqueno es hiperestable cuando su Energía de Tensión de Olefina u OSE (siglas del inglés: Olefin Strain Energy), esto es, la diferencia entre la energía de tensión de un alqueno y la de su correspondiente alcano, es negativa. Para la inmensa mayoría de olefinas, el valor de OSE es positivo (el proceso de hidrogenación libera tensión). En los alquenos hiperestables usualmente se observa una gran resistencia a experimentar hidrogenación catalítica, ya que el proceso incrementa la tensión de la molécula. Véanse, a) W. F. Maier, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1891-1900. b) A. B. McEwen, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3951-3960.
80. B. A. R. C. Murty, R. Pinkos, P. R. Spurr, W. D. Fessner, G. Lutz, H. Fritz, D. Hunkler, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 1719-1739.
81. R. Herges, H. Neumann, F. Hampel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 993-995.
82. R. Herges, H. Neumann, *Liebigs Ann.* **1995**, 1283-1289.
83. T. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS: 1990, Washington.
84. Mello, L. Cassidei, M. Fioretino, C. Fusco, W. Hümmer, V. Jäger, R. Curci, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2205-2208.
85. N. N. Karade, G. B. Tiwari, D. B. Huplé, *Synlett* **2005**, 2039-2042.
86. G. Green, W. P. Griffith, D. M. Hollinshead, S. V. Ley, M. Schröder, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. I* **1984**, 681-686.
87. L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier: 2005.
88. D. Lenoir, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3206-3210.

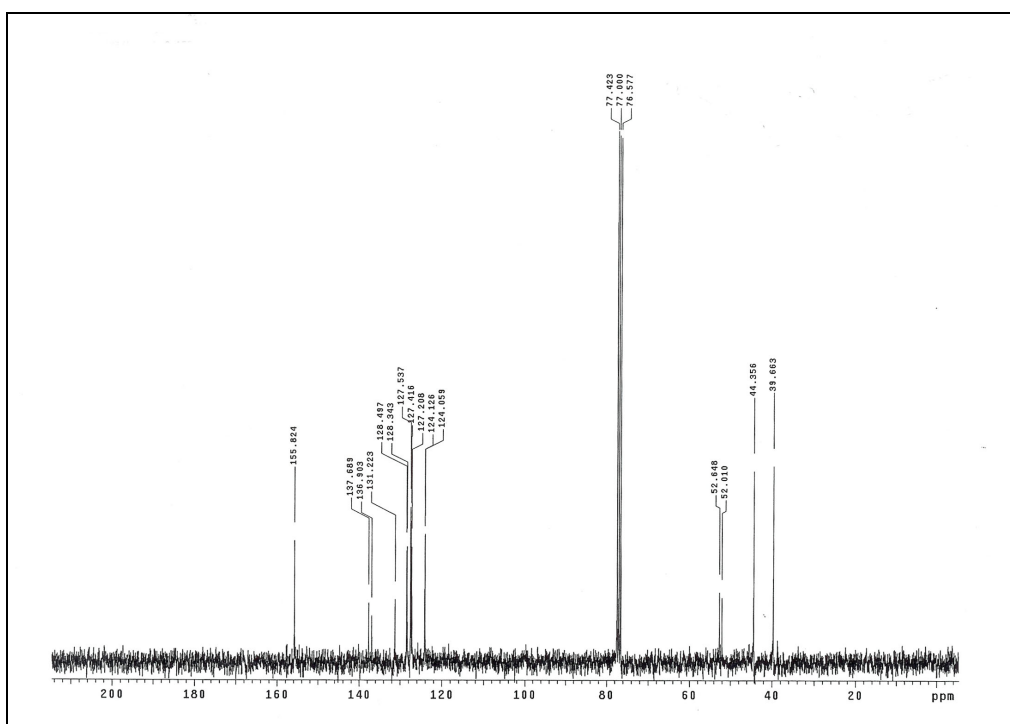
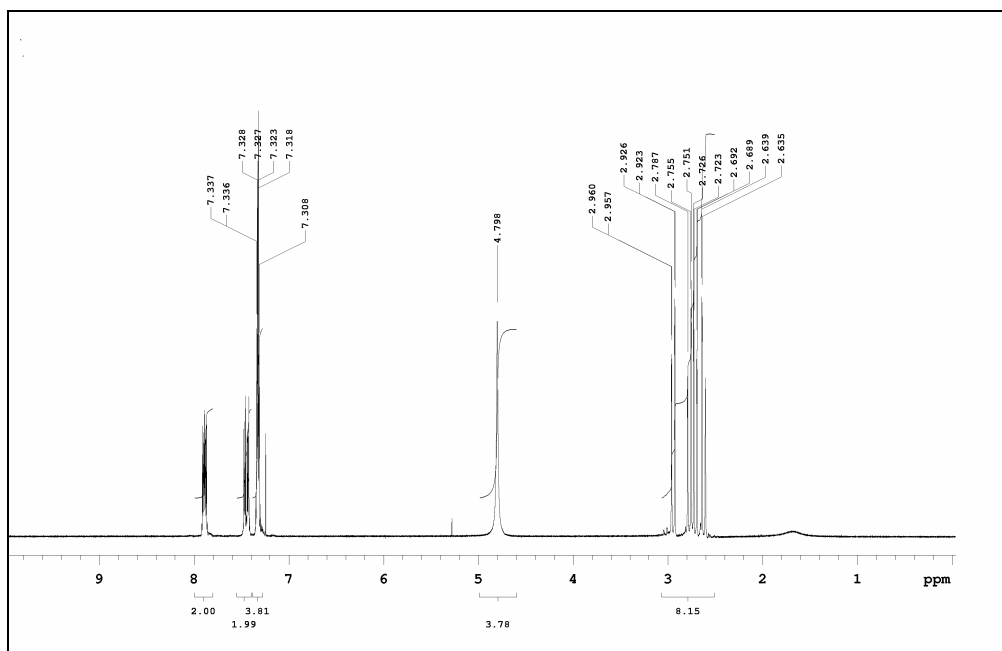
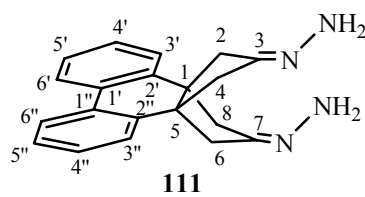
89. a) C. W. Jefford, Y. Wang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 634-635. b) M. J. Schultz, C. C. Park, M. S. Sigman, *Chem. Commun.* **2002**, 3034-3035. c) J. D. White, K. Takabe, M. P. Prisbylla, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5233-5244.
90. J. H. Billman, E. E. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 538-539.
91. H. Yamaoka, N. Moriya, M. Ikunaka, *Org. Process Res & Develop.* **2004**, *8*, 931-938.
92. La oxidación con NaOCl como cooxidante se realizó siguiendo la metodología del grupo (véase ref. 26) disminuyendo la cantidad de NaOCl utilizada a la estequiométrica más un ligero exceso.
93. a) H. K. Cammenga, M. Epple, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1171-1187. b) H. Dreeskamp, S. M. Sarge, W. Tochtermann, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3137-3140.
94. A. A. Duswalt, *Thermochimica Acta* **1974**, *8*, 57-68.
95. a) S. V. Vyazovkin, W. Linert, *Anal. Chim. Acta* **1994**, *295*, 101-107. b) S. V. Vyazovkin, A. I. Lesnikovich, *Thermochimica Acta* **1992**, *203*, 177-185.
96. T. Ozawa, *J. Thermal Anal.* **1970**, *2*, 301-324.
97. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 4ª Edición, Butterworth-Heinemann: Oxford, **1996**.
98. a) Versión 98: Gaussian 98, Revisión A.9, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, T. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Peterson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian Inc., Pittsburgh, 1998. b) Versión GW03: Gaussian 03, Revision B.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian,

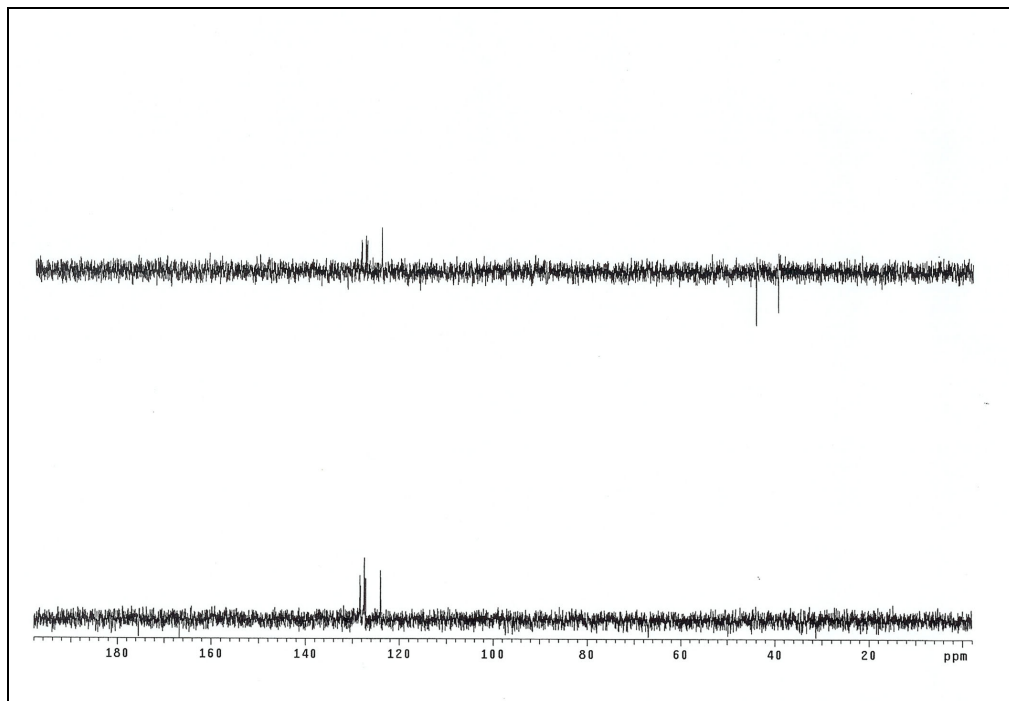
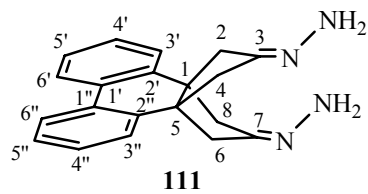
- J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
99. PC Model for windows 8.00.1. Serena software.
100. G. Rücker, Ch. Rücker, *Chimia* **1990**, *44*, 116-120.
101. a) G. G. Kubiak, J. M. Cook, U. Weiss, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2163-2166. b) S. G. Van Ornum, J. Li, G. G. Kubiak, J. M. Cook, *J. Chem. Soc. , Perkin Trans. 1*, **1997**, 3471-3478.
102. P. Camps, M. A. Estiarte, F. Pérez, S. Vázquez, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1287-1297.
103. a) F. Arndt, *Org. Synth., Coll.* **1943**, *2*, 165-167. b) F. Arndt, *Org. Synth., Coll.* **1943**, *2*, 461-464.
104. R. A. Fernandes, P. Kumar, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 2921-2923.

Parte Espectroscópica

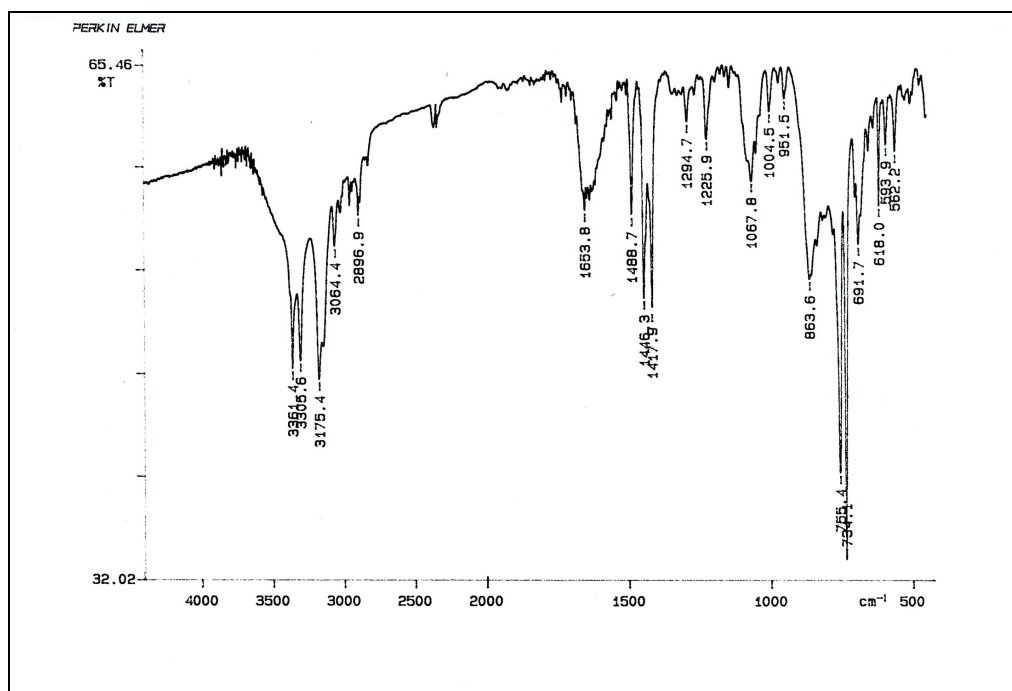
Anexo 1.

Espectros de ^1H , ^{13}C , DEPT y IR

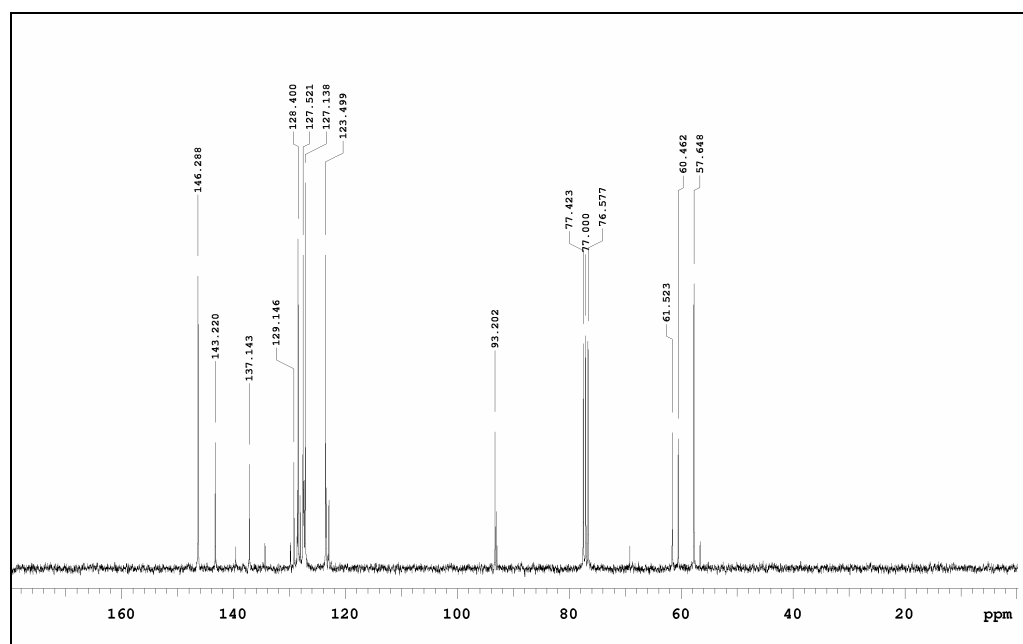
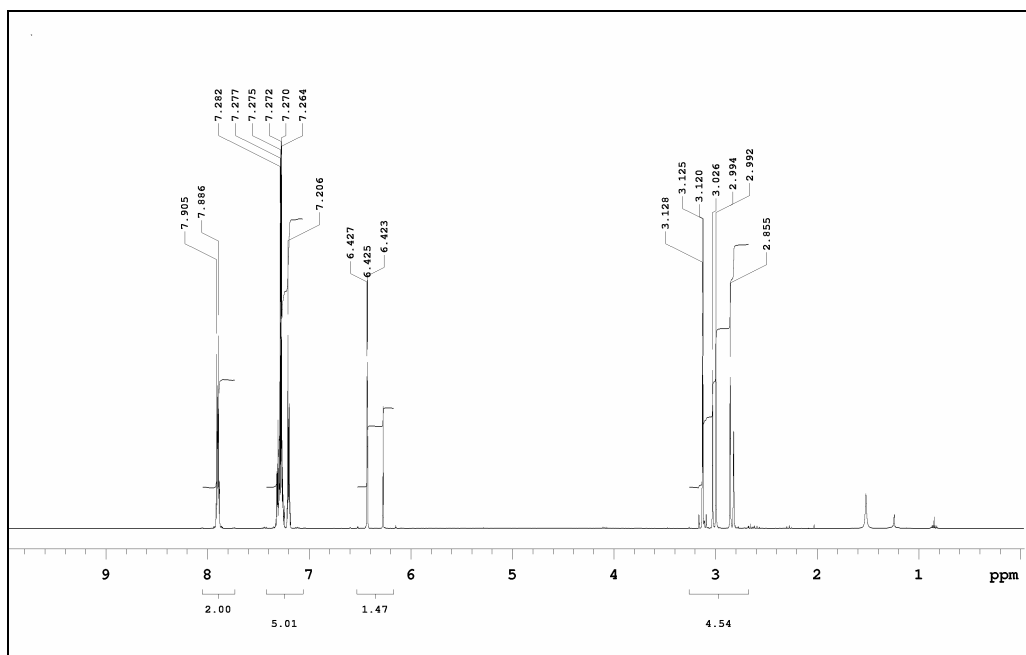
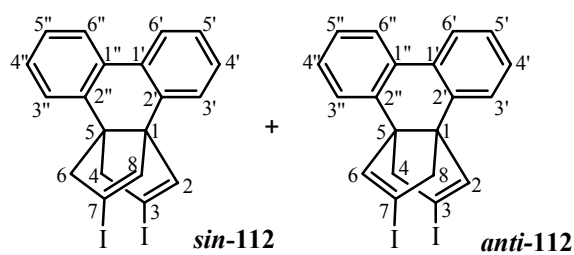


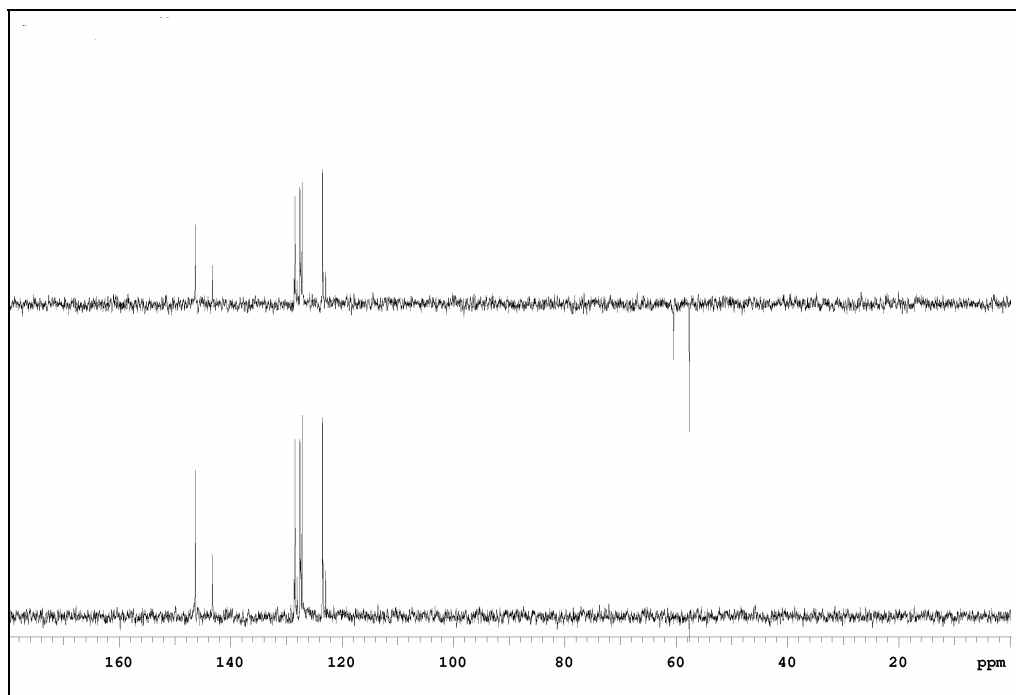
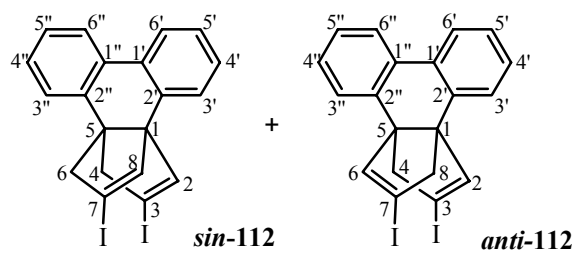


^{13}C -DEPT

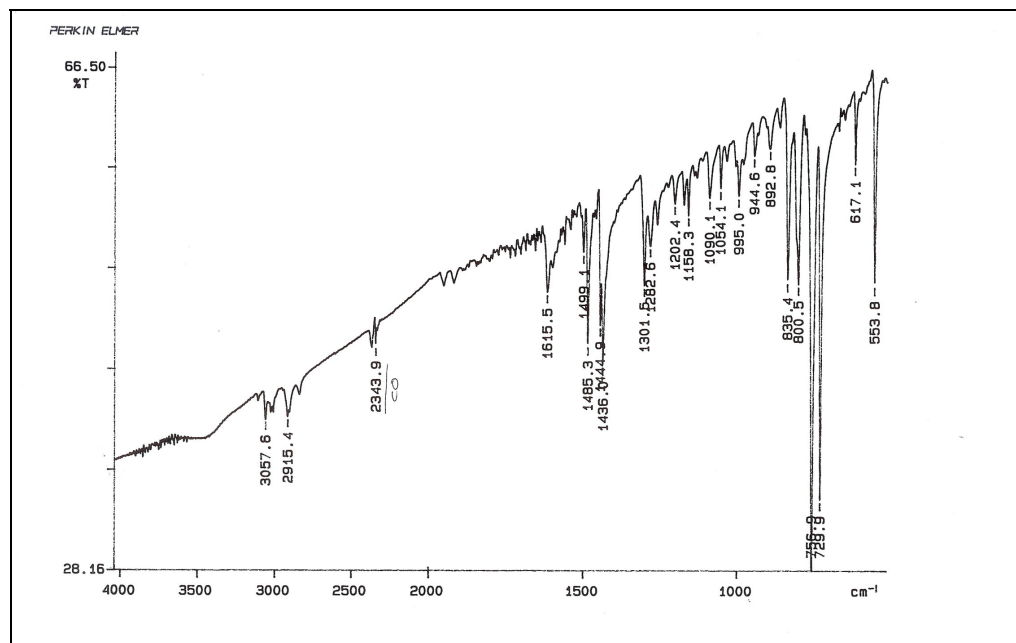


IR (KBr)

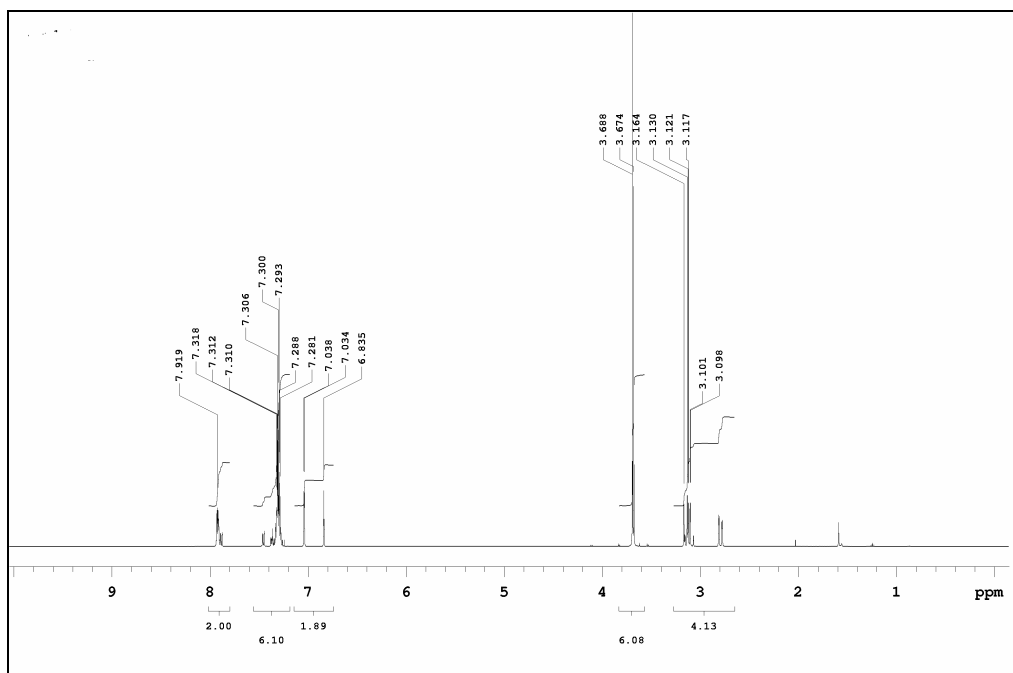
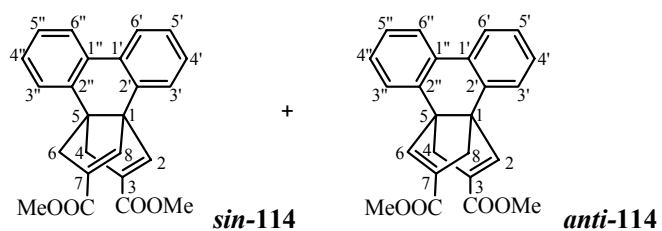




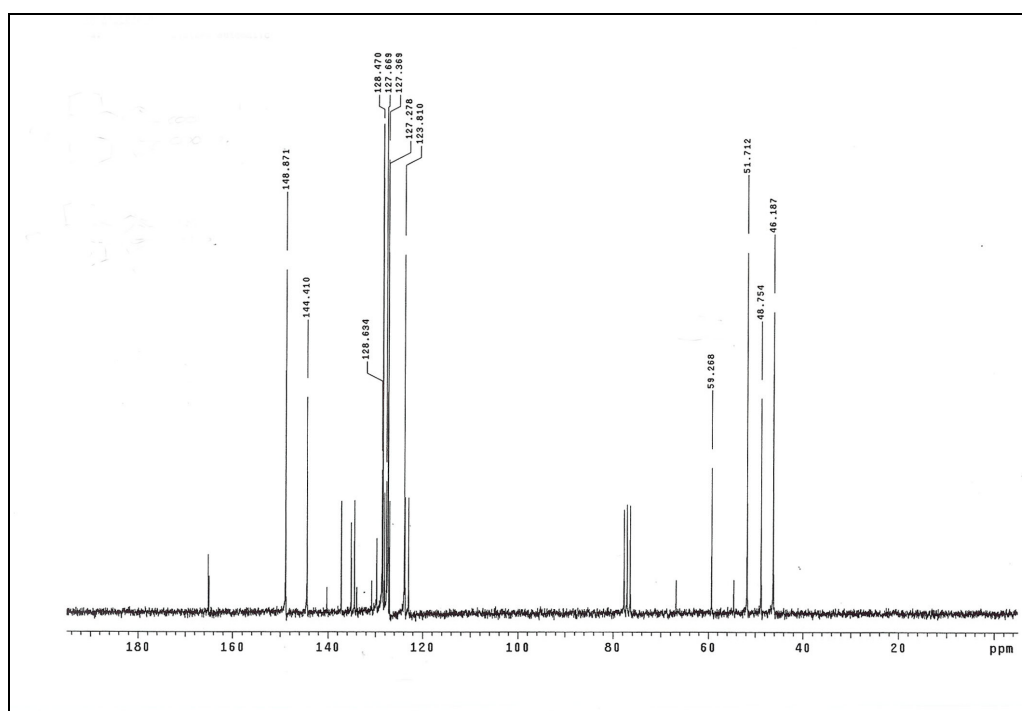
^{13}C -DEPT



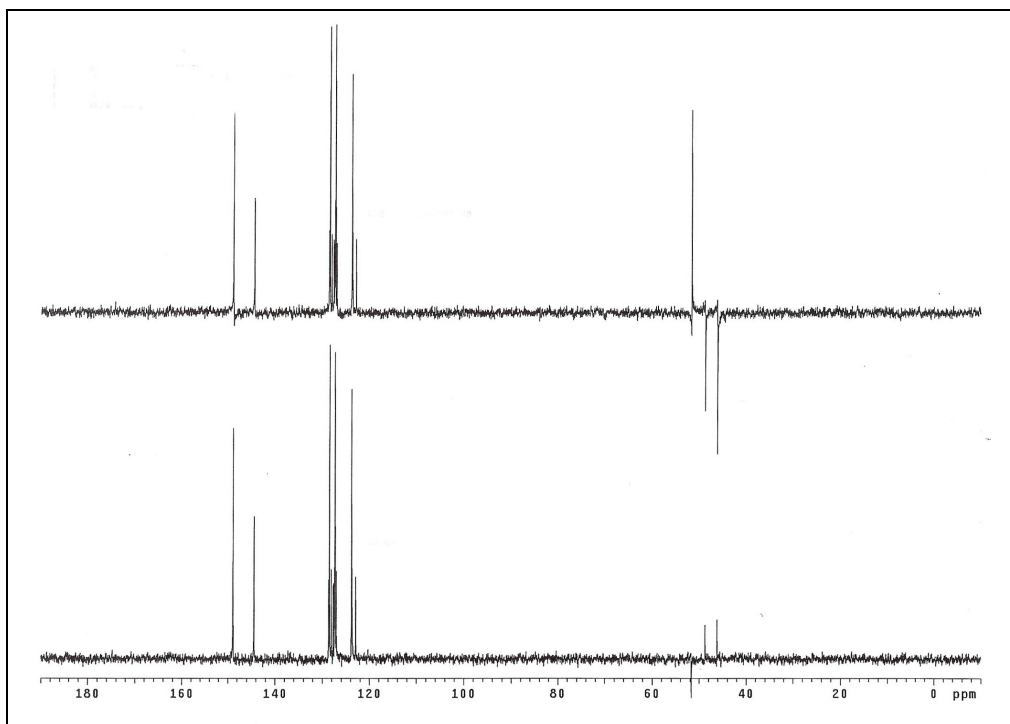
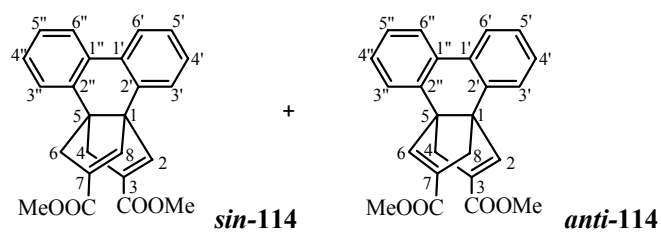
IR (KBr)



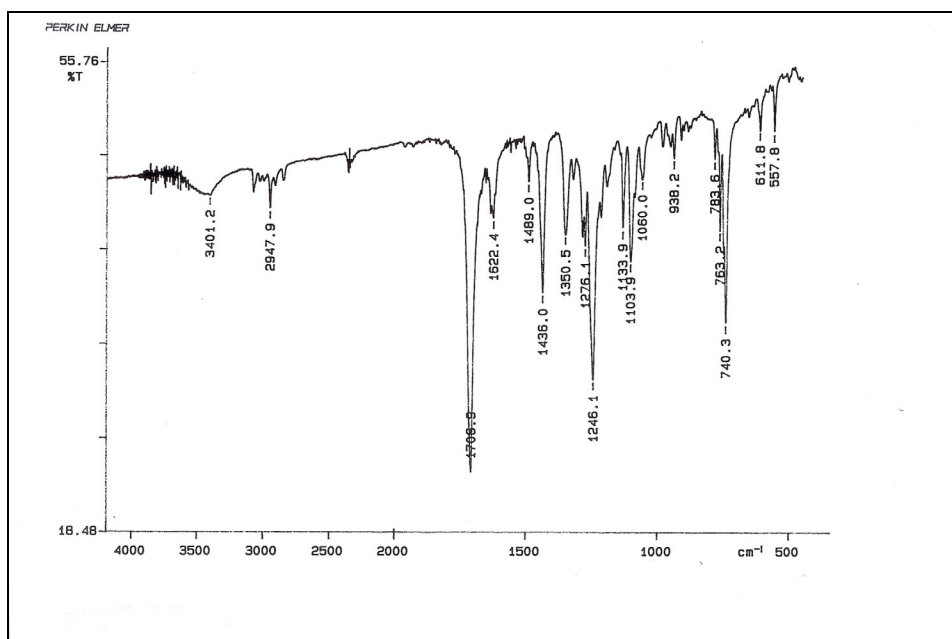
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3)



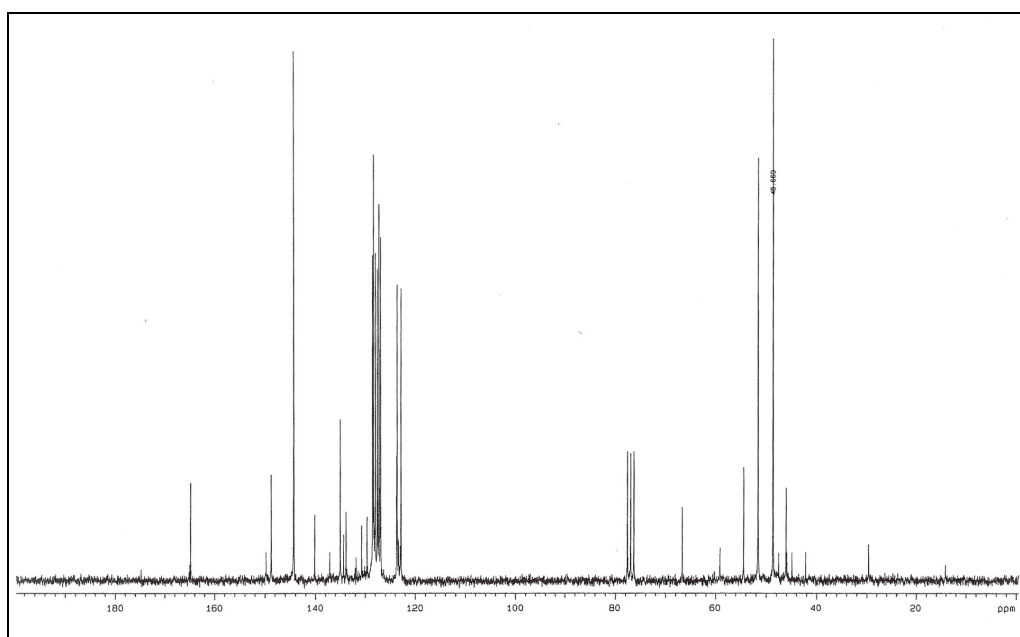
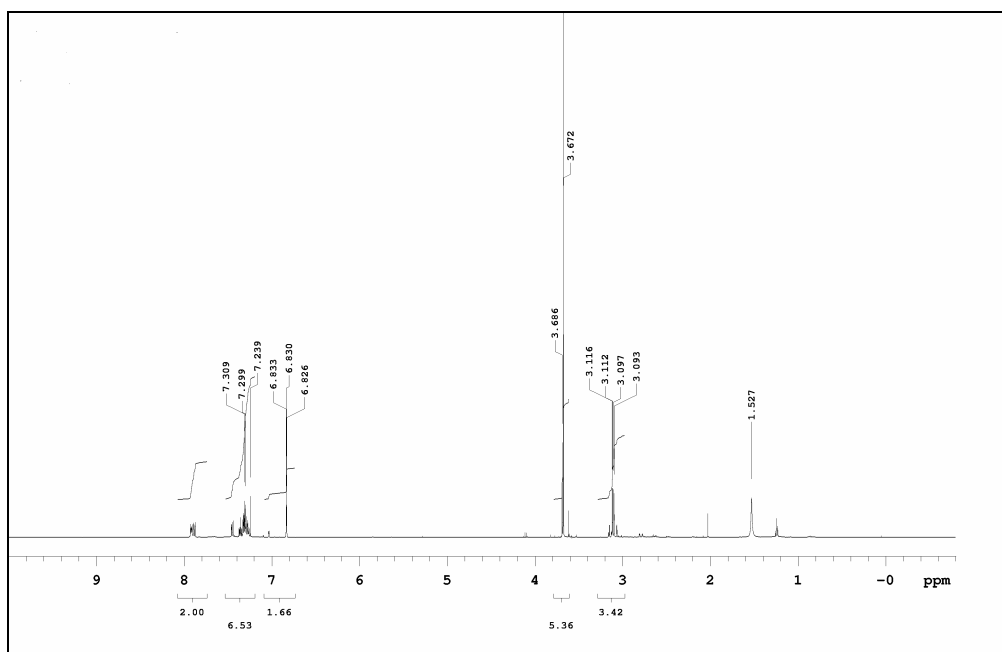
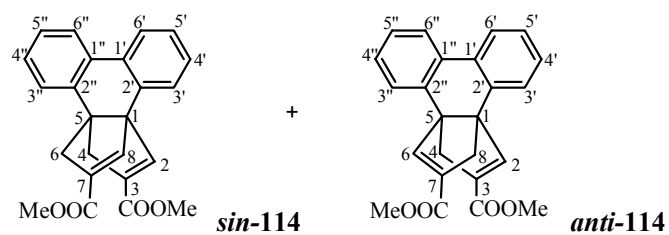
^{13}C -RMN (50.3 MHz, CDCl_3)

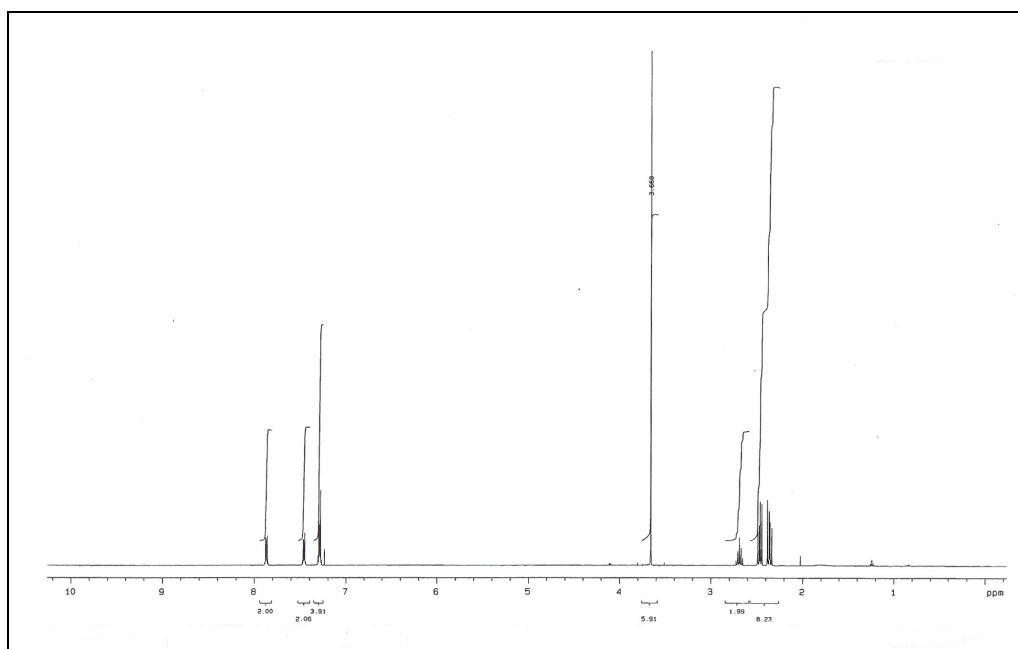
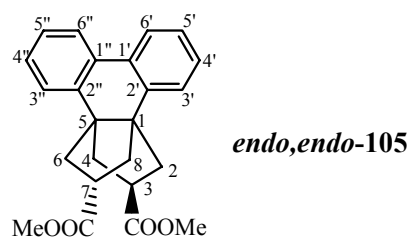


^{13}C -DEPT

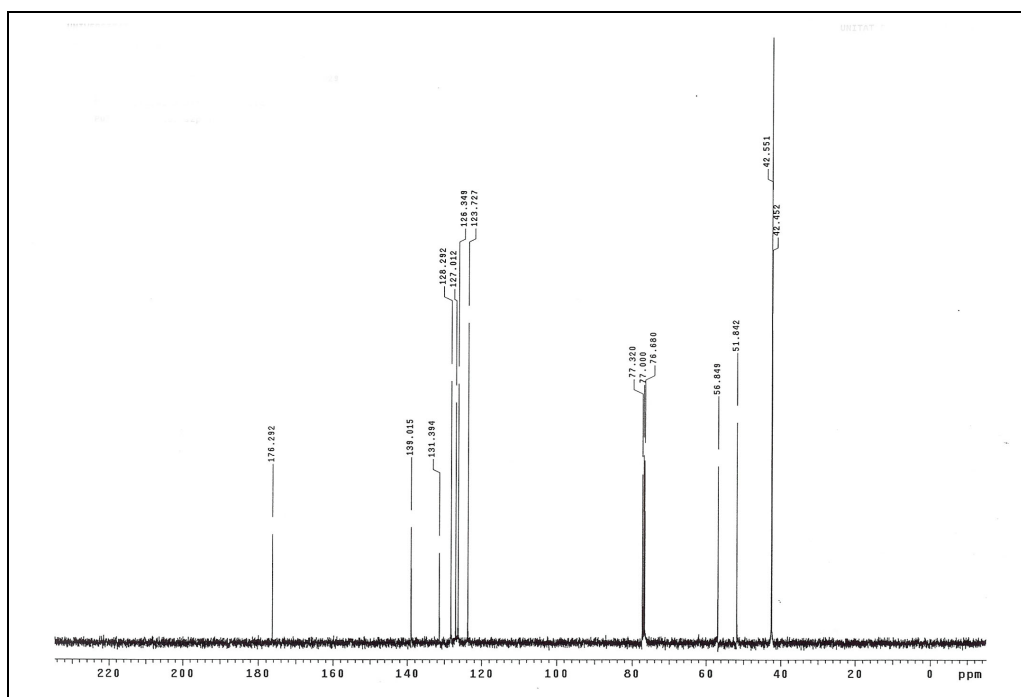


IR (KBr)

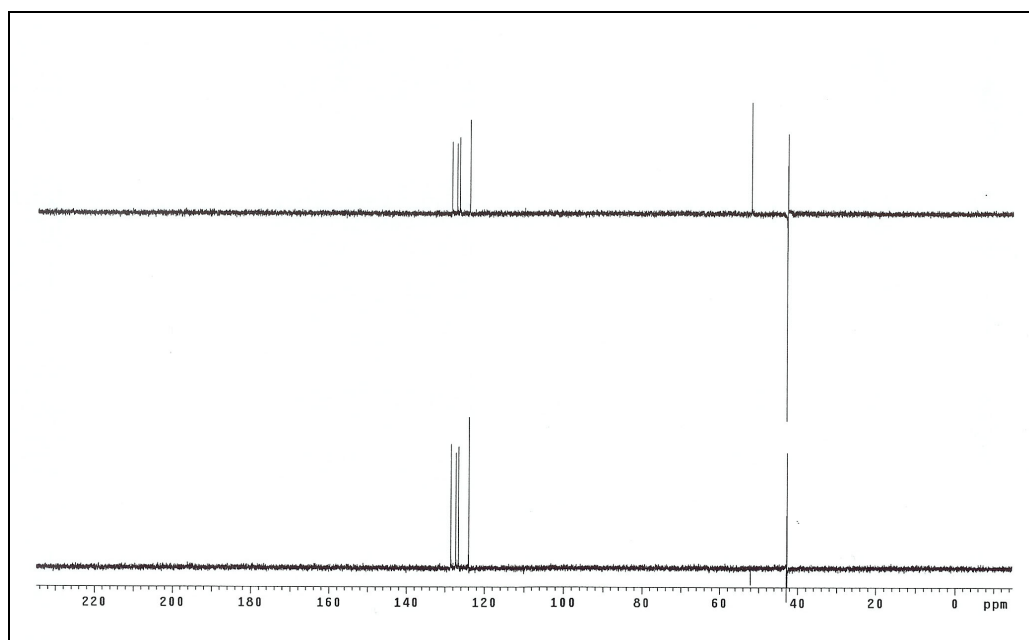
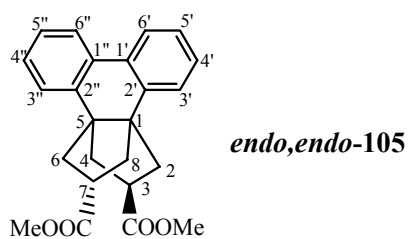




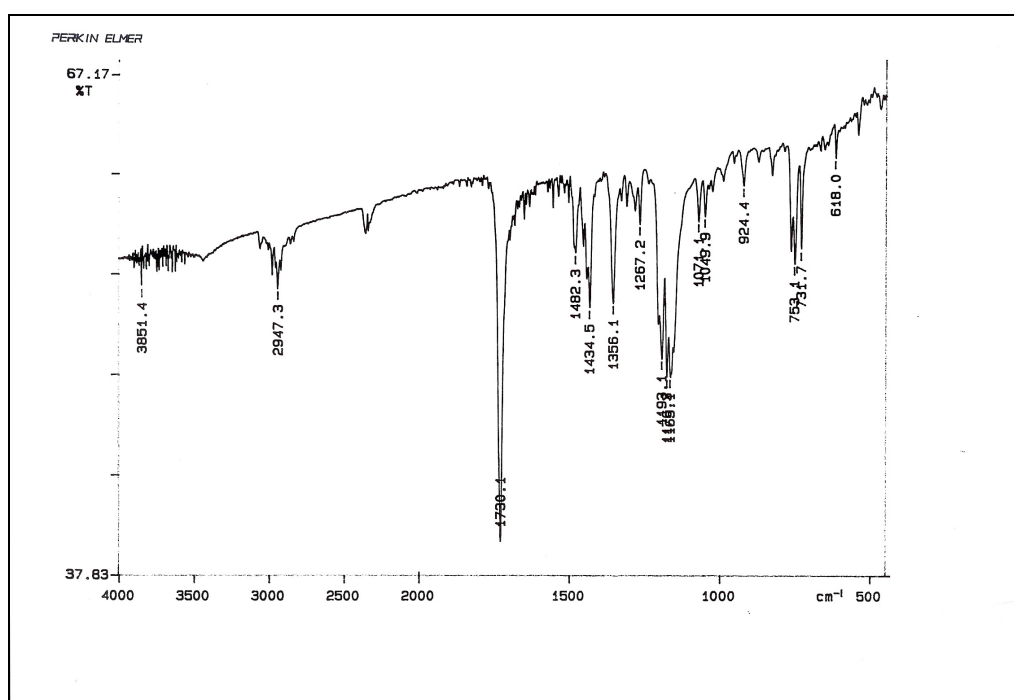
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3)



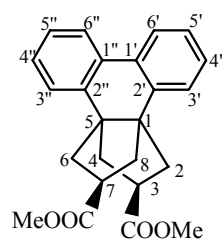
^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3)



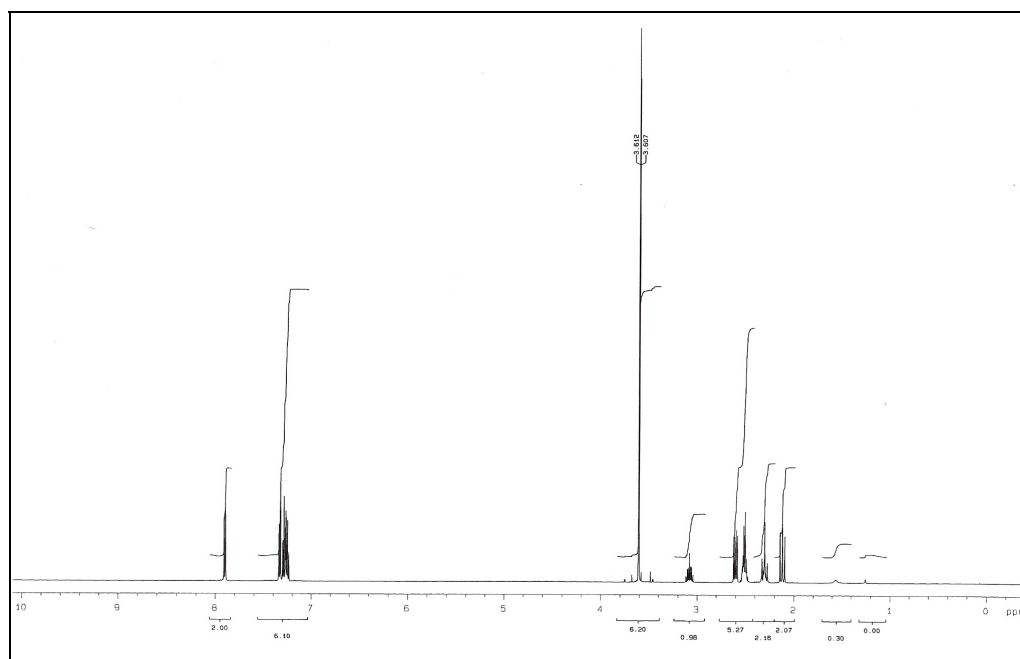
^{13}C -DEPT



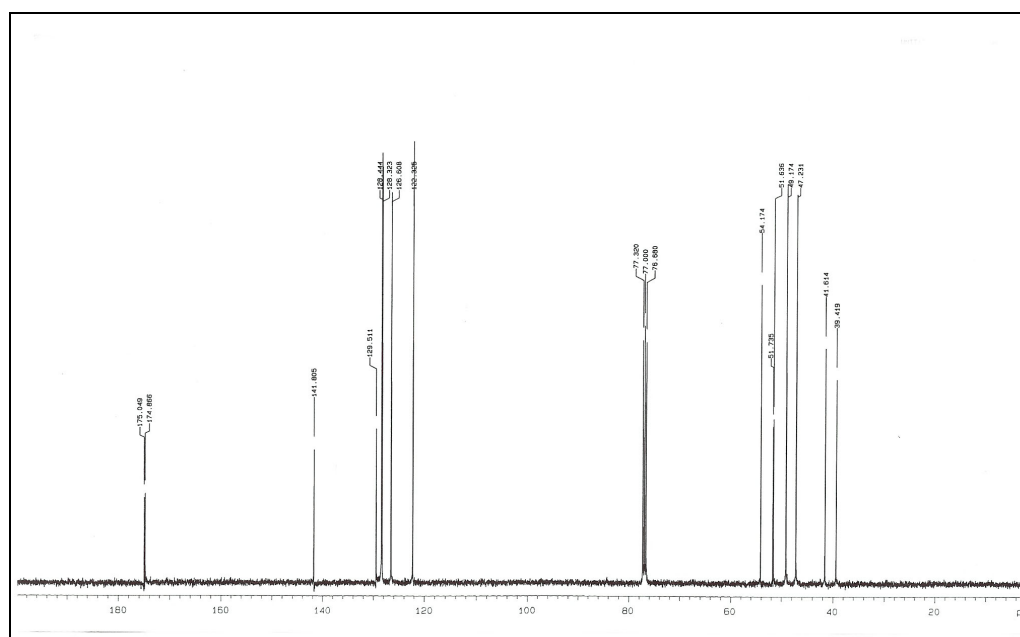
IR (KBr)



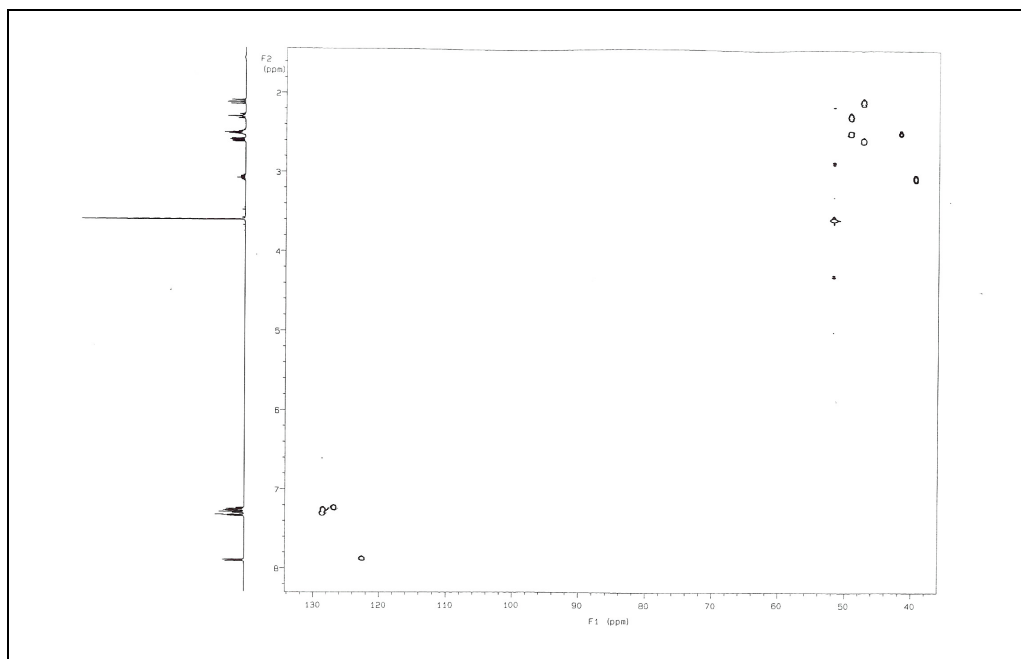
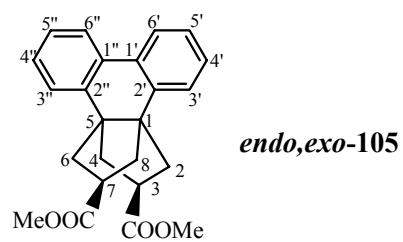
endo,exo-105



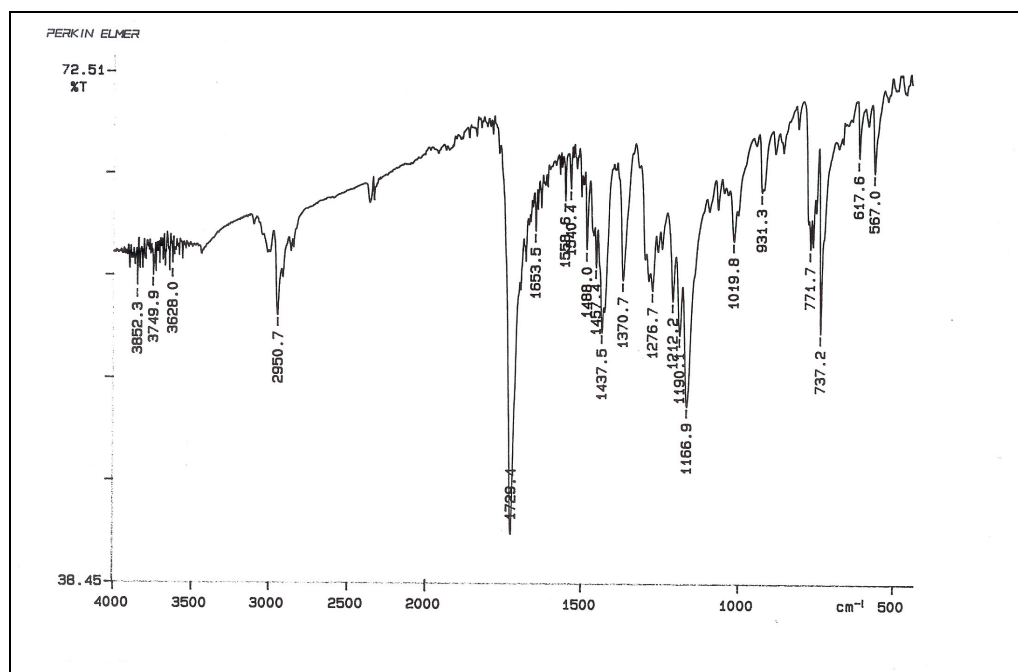
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3)



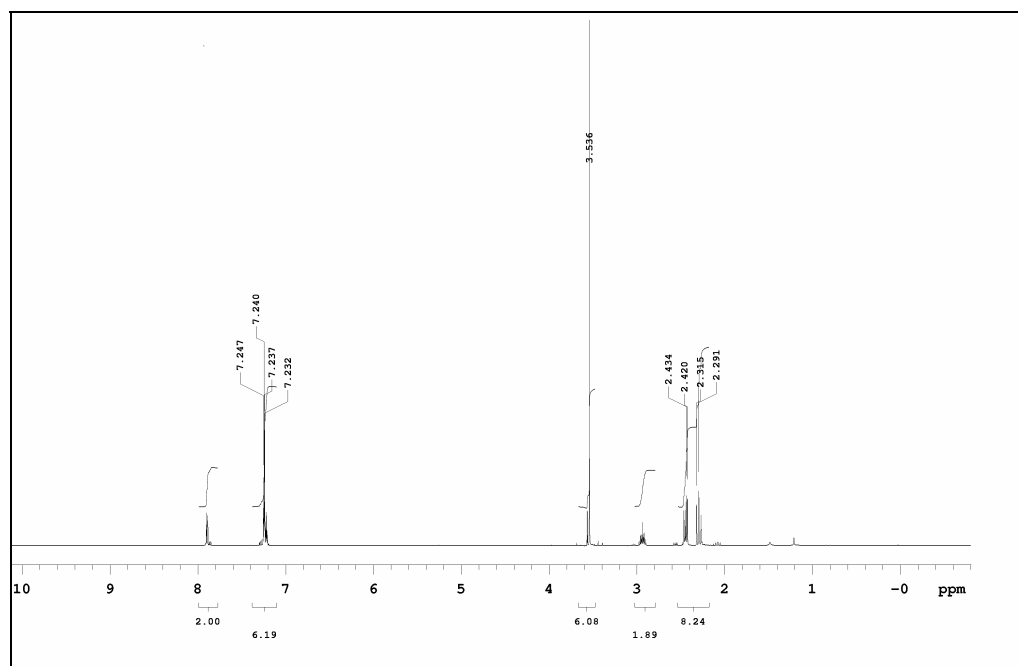
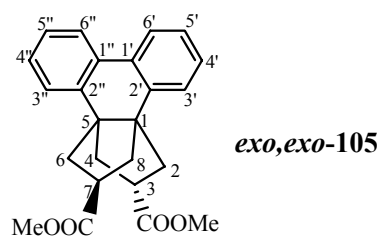
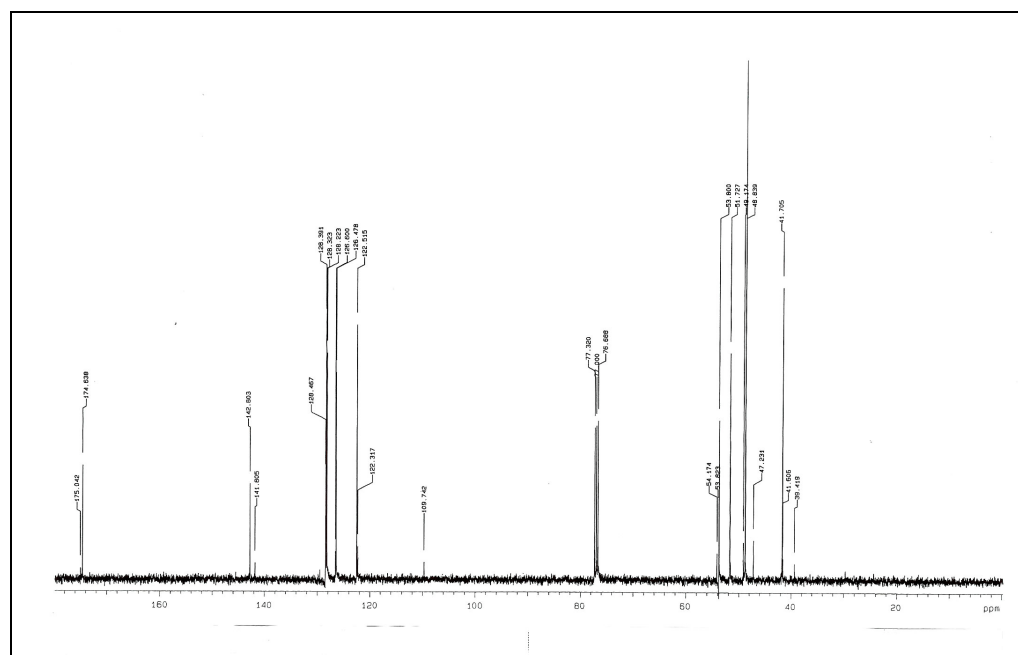
^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3)

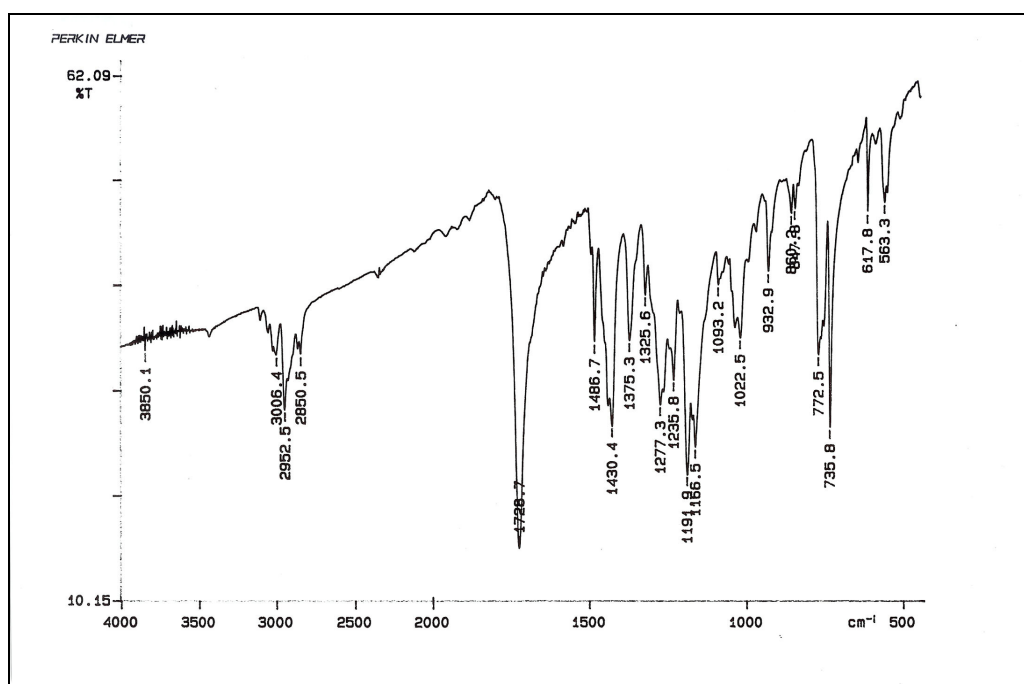
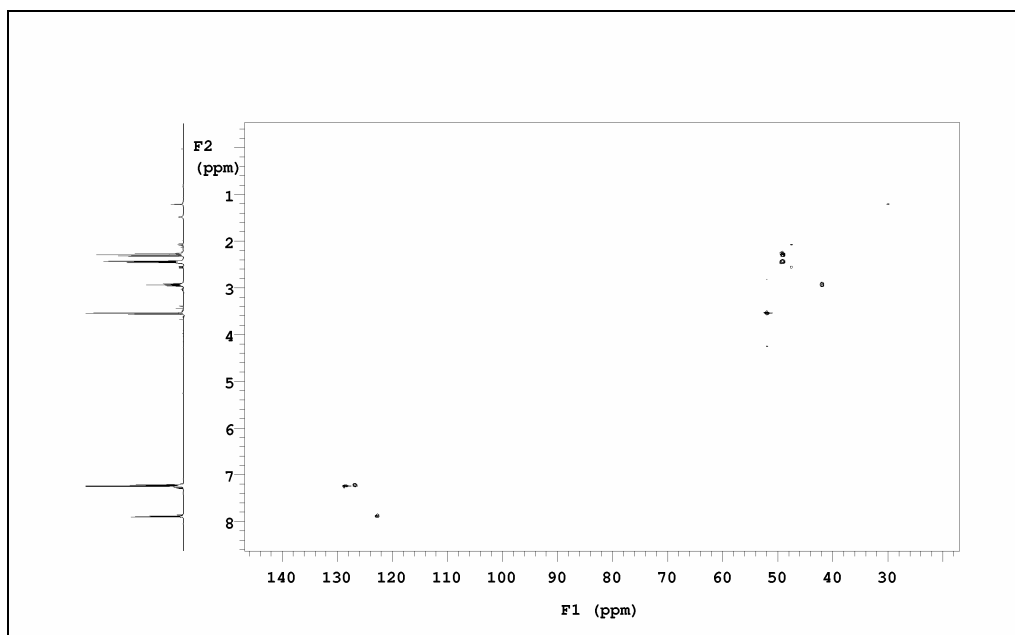
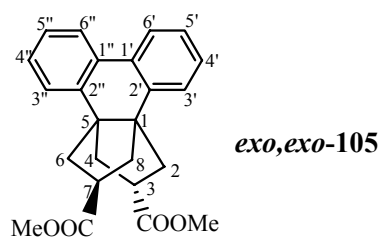


$^1\text{H}-^{13}\text{C}$ -HSQC

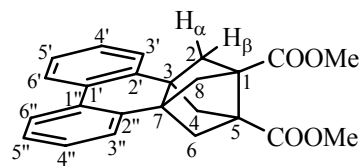


IR (KBr)

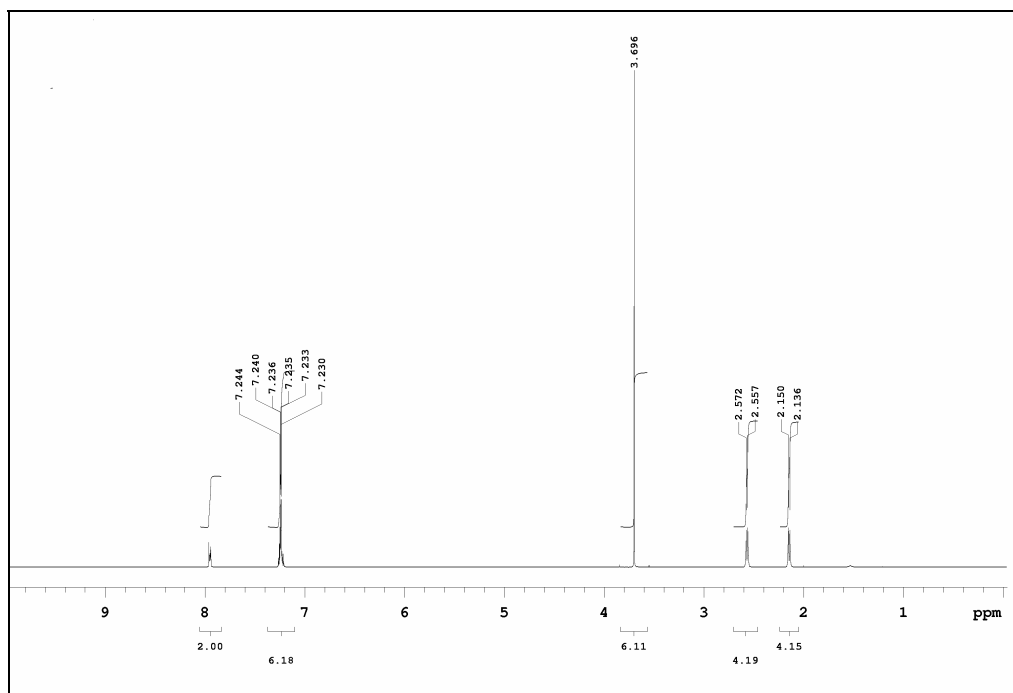
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) ^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3)



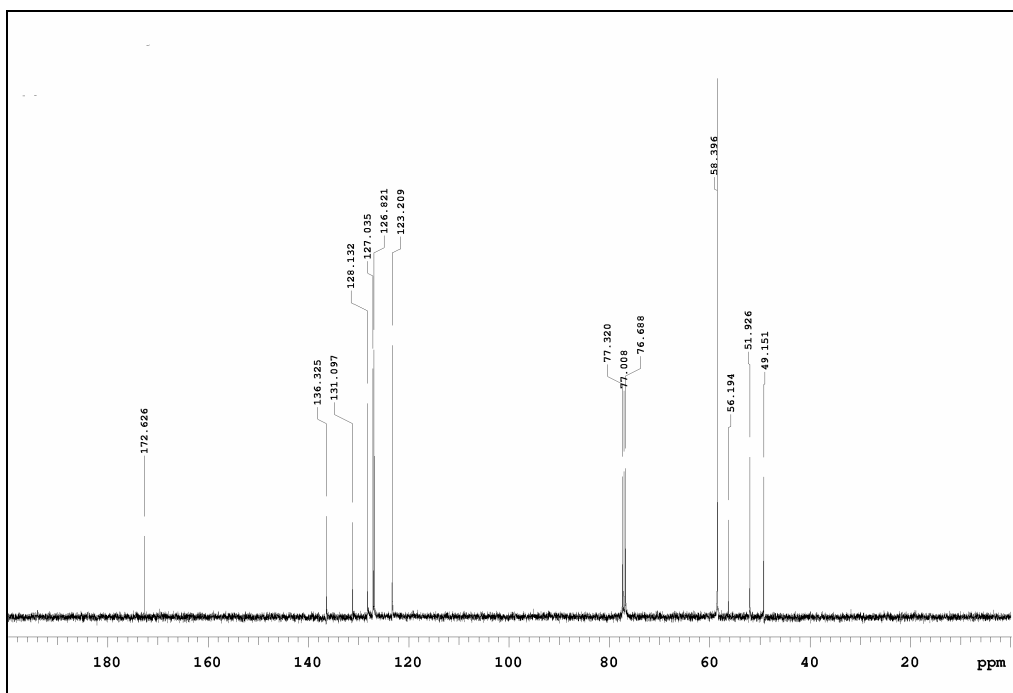
IR (KBr)



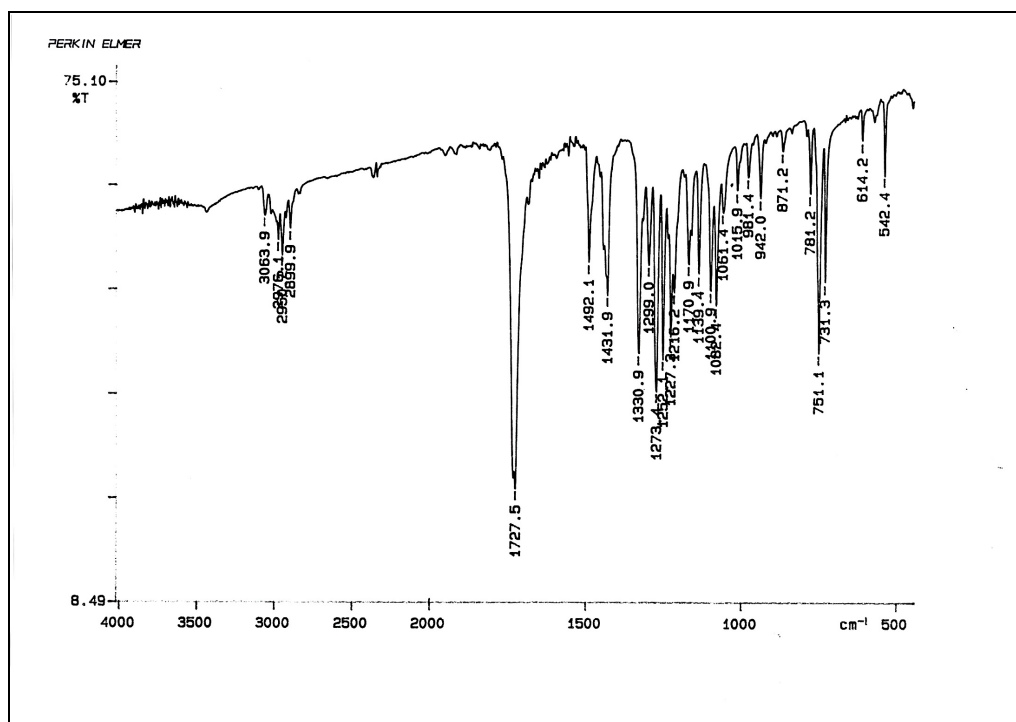
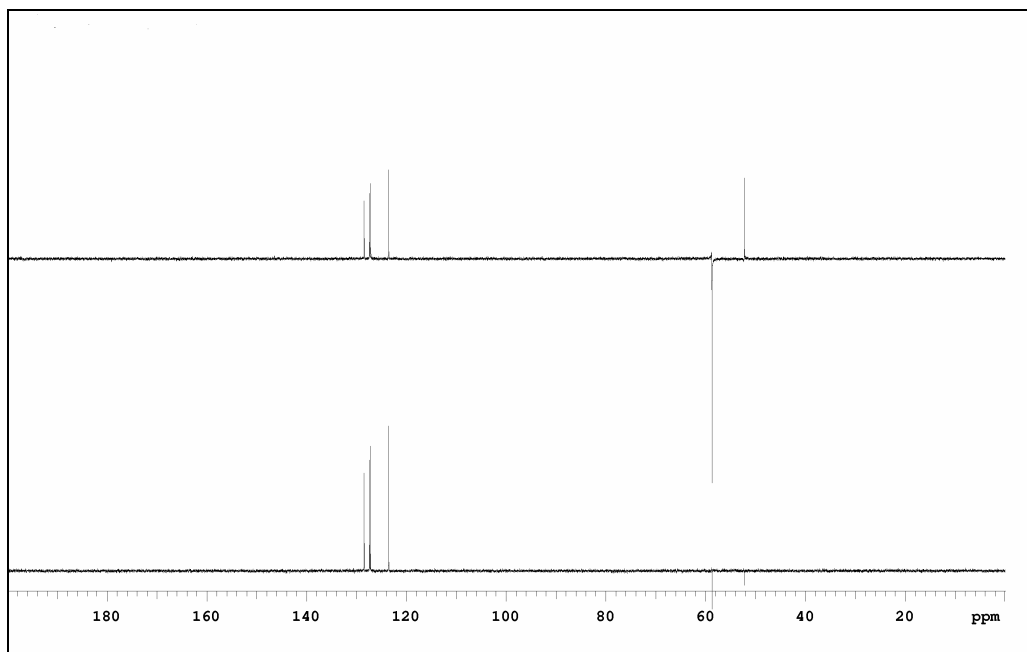
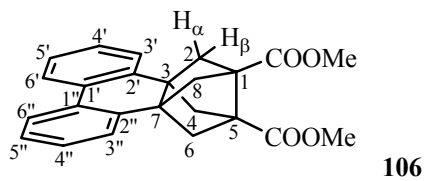
106



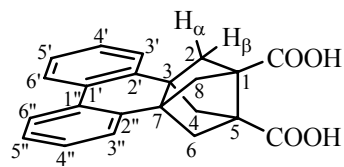
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3)



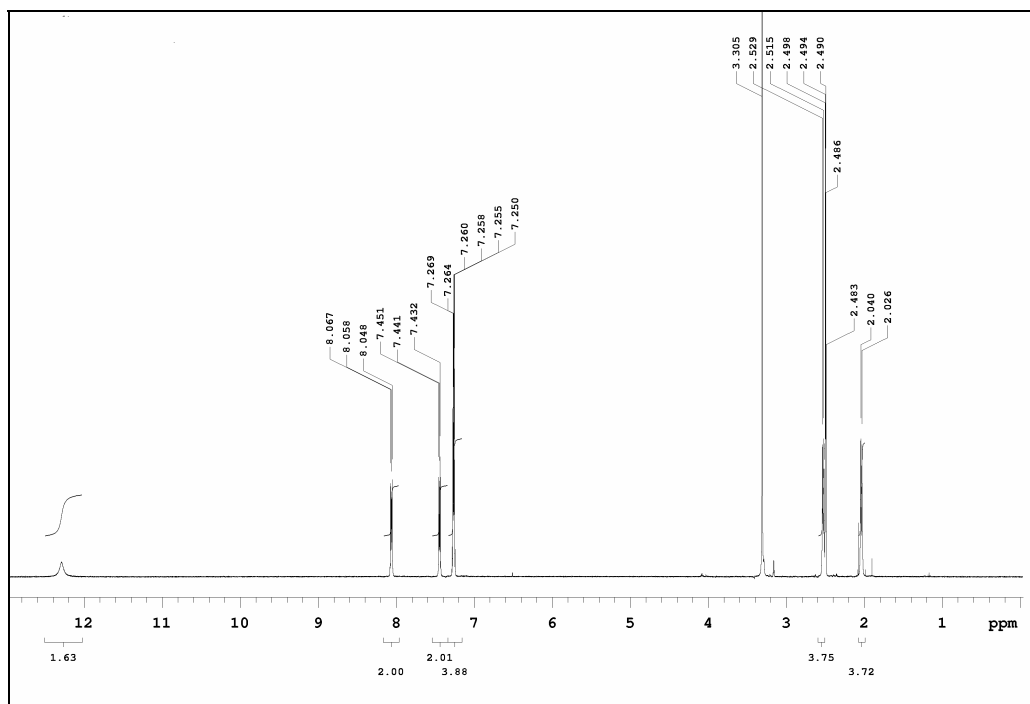
$^{13}\text{C-RMN}$ (100.6 MHz, CDCl_3)



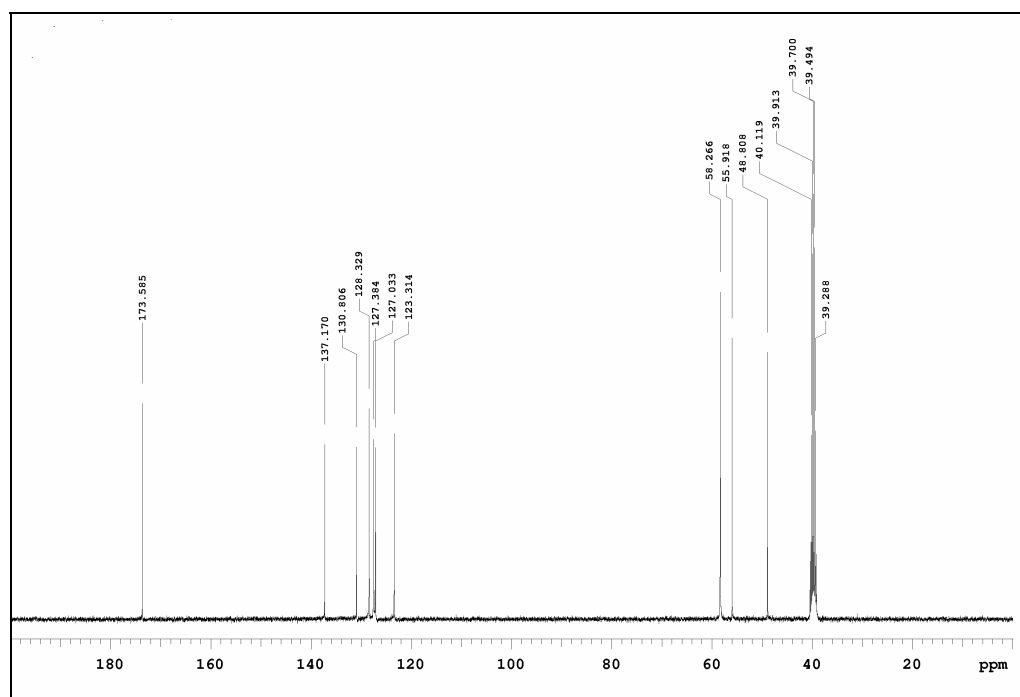
IR (KBr)



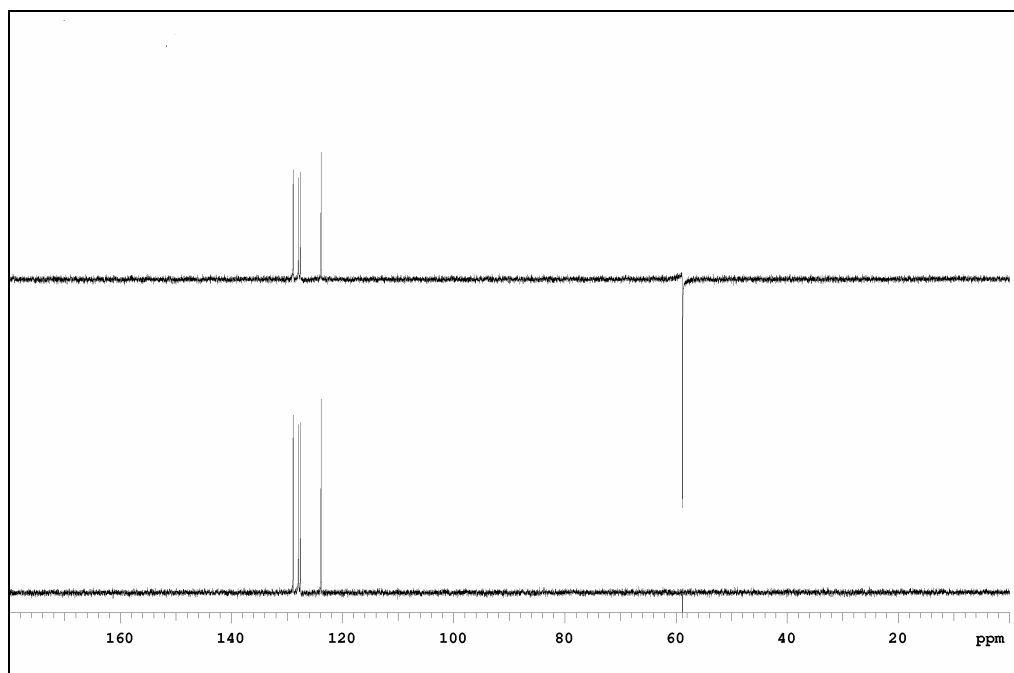
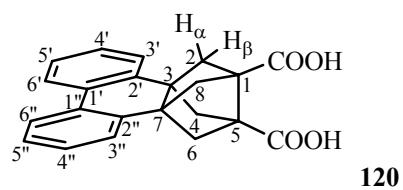
120



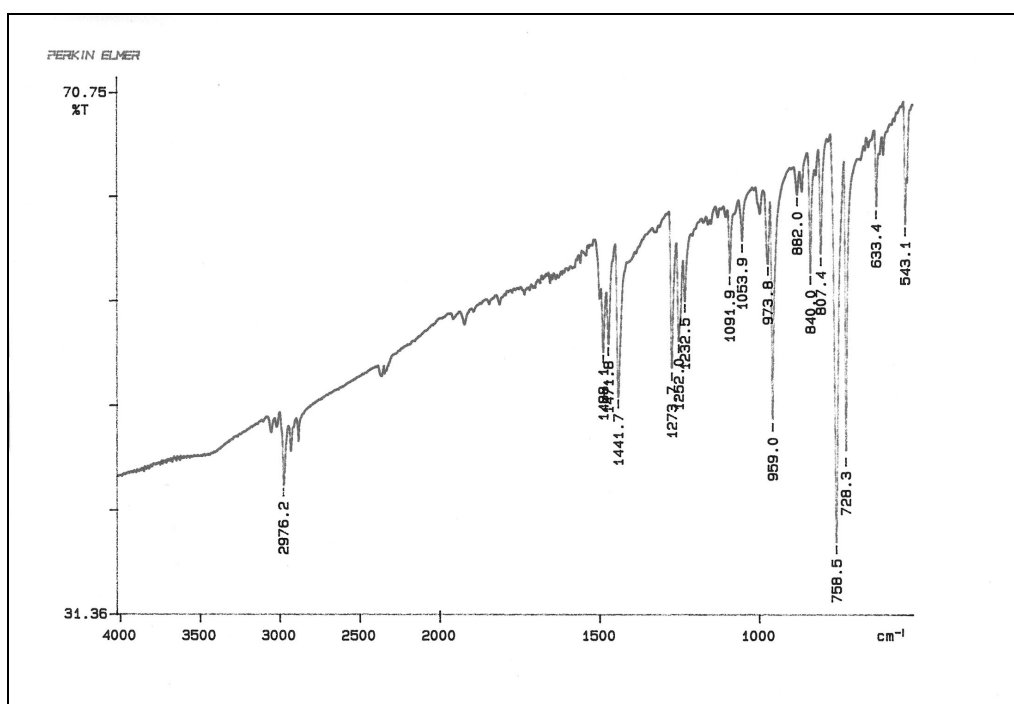
^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6)



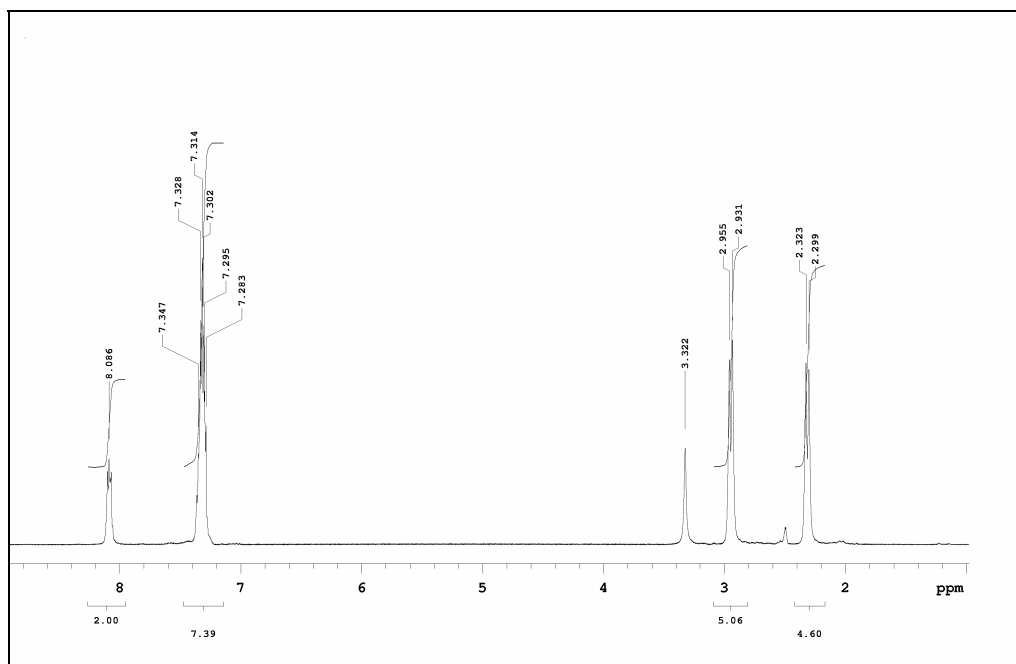
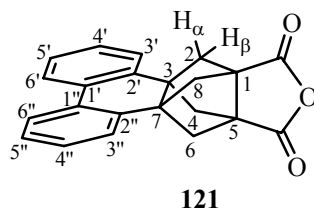
^{13}C -RMN (100.6 MHz, DMSO- d_6)



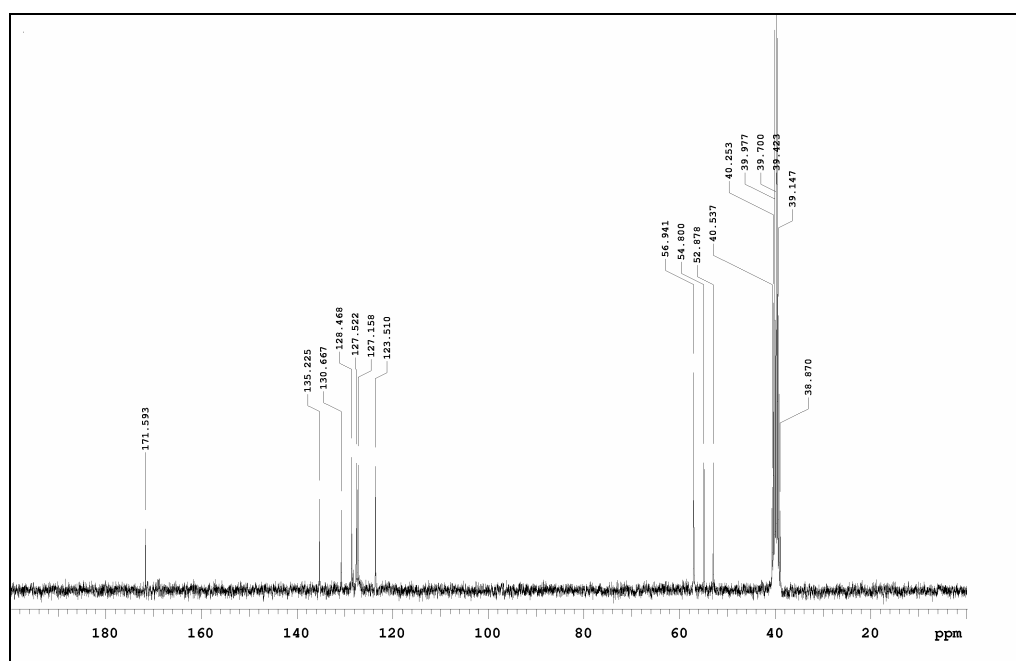
^{13}C -DEPT



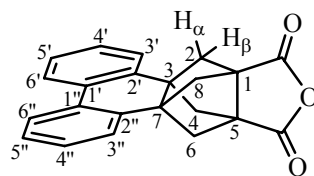
IR (KBr)



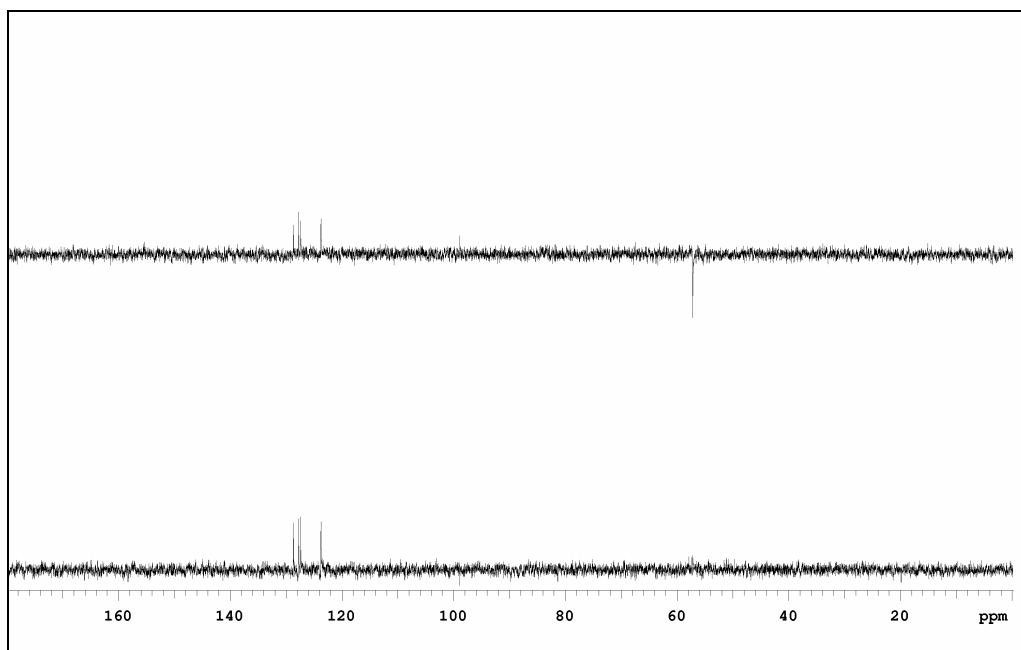
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6)



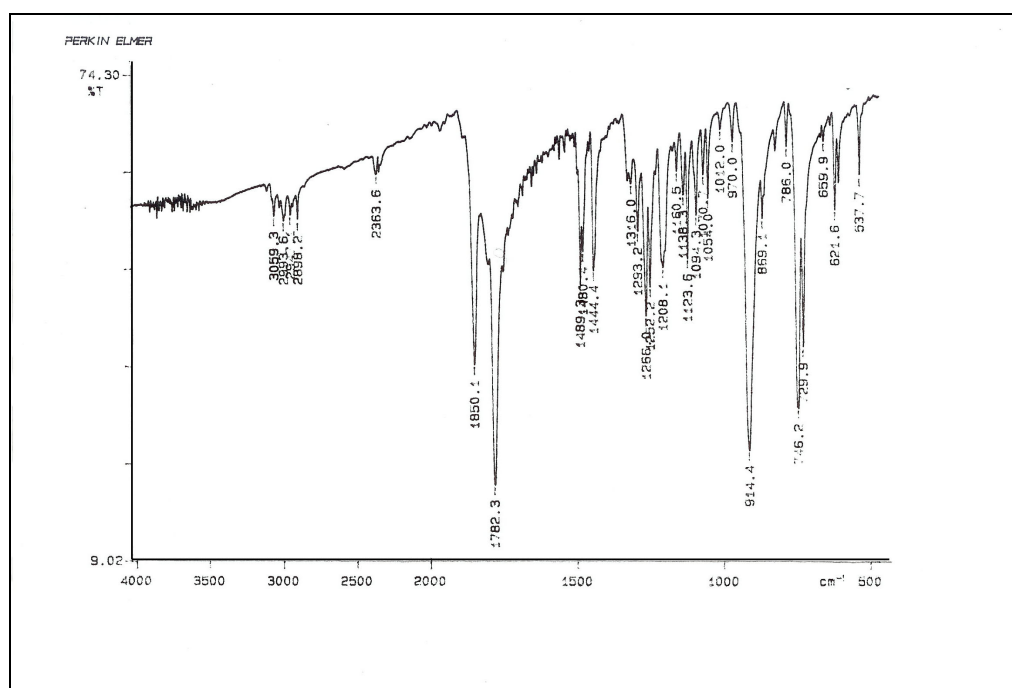
^{13}C -RMN (75.4 MHz, DMSO- d_6)



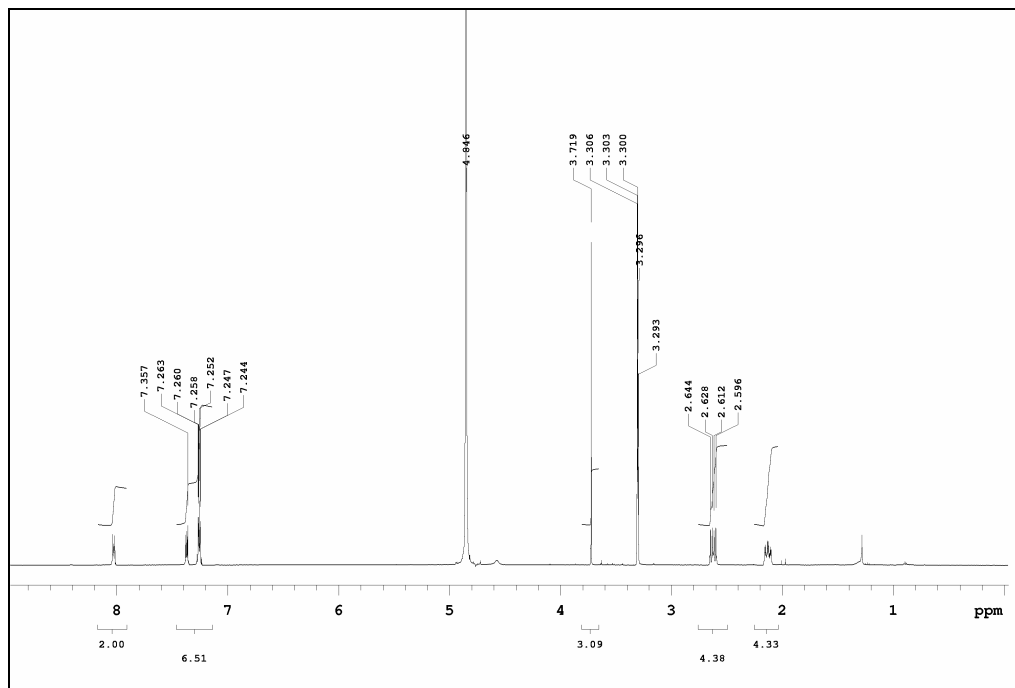
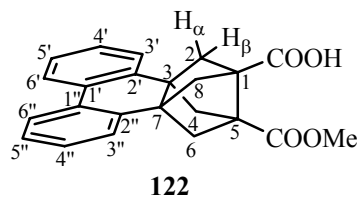
121



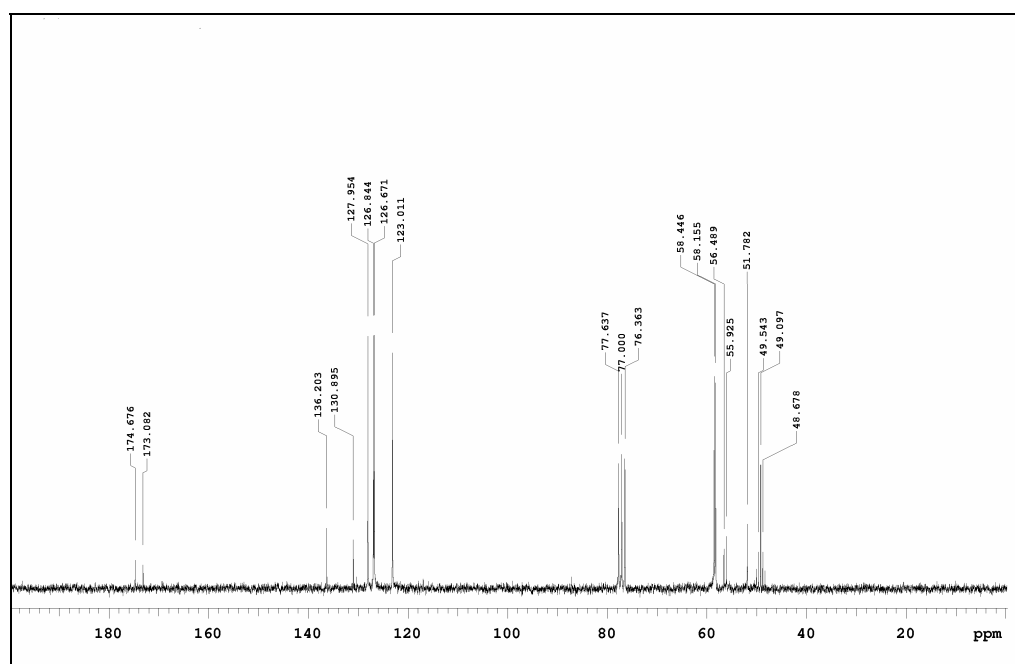
^{13}C -DEPT



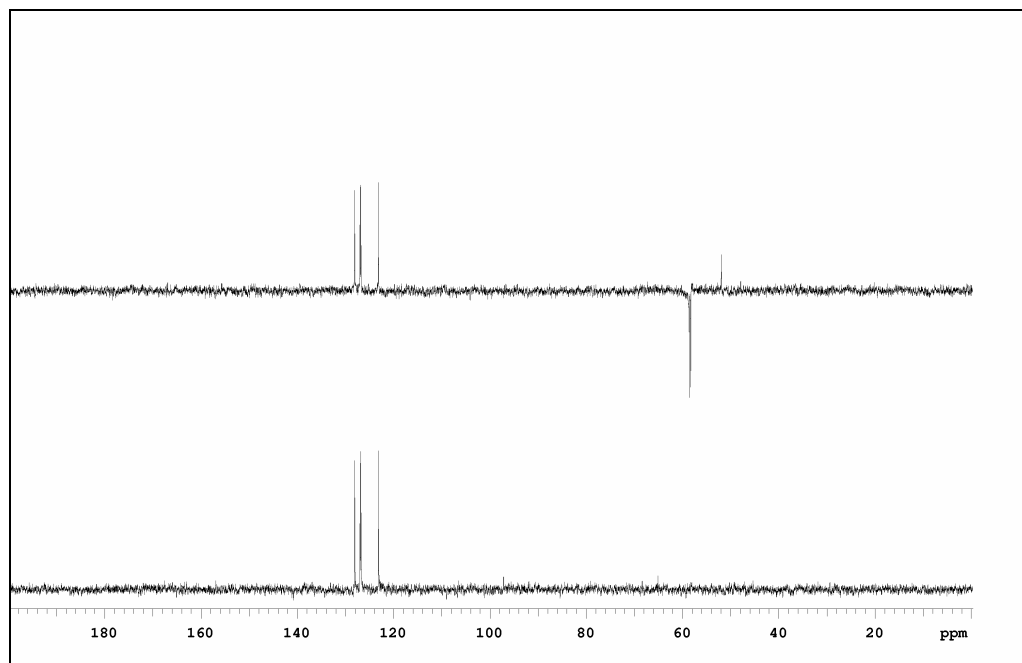
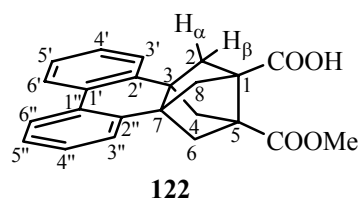
IR (KBr)



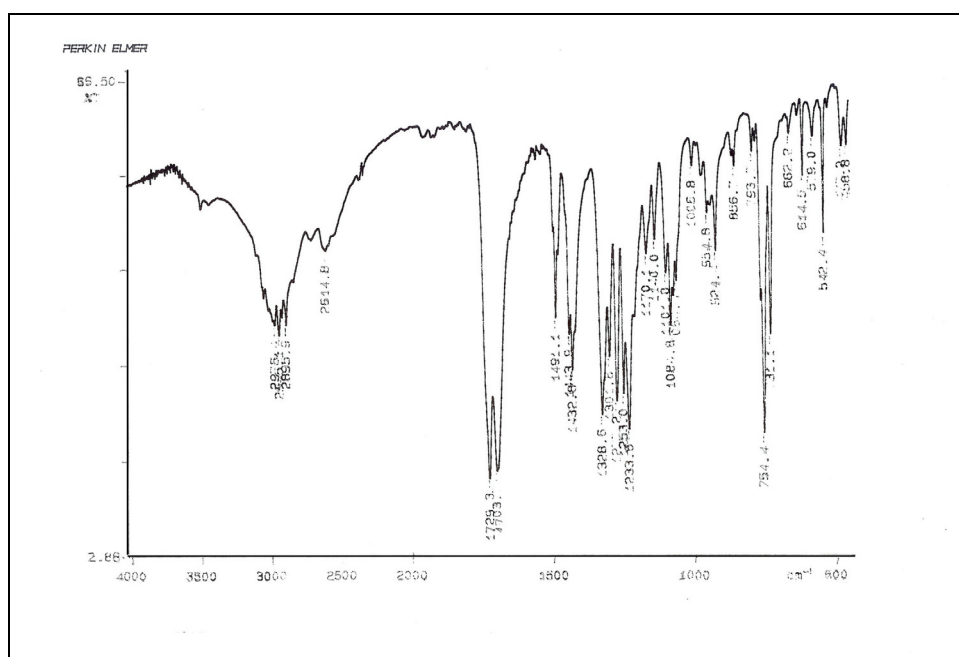
^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD)



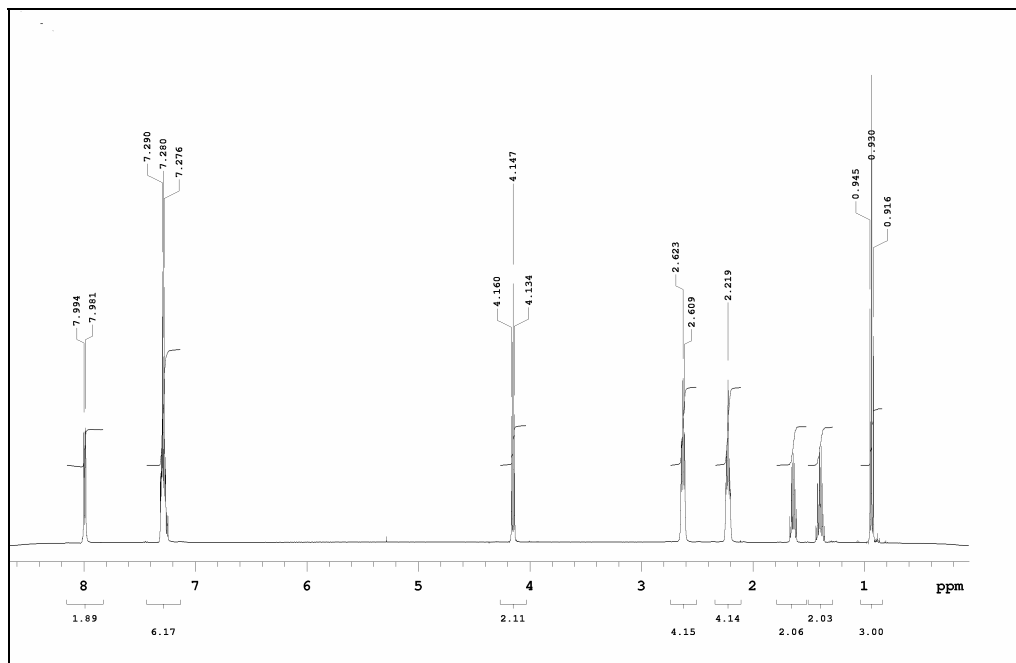
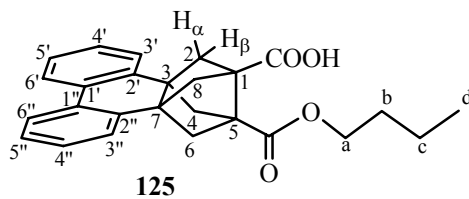
^{13}C -RMN (50.3 MHz, CDCl_3 + gotas CD_3OD)



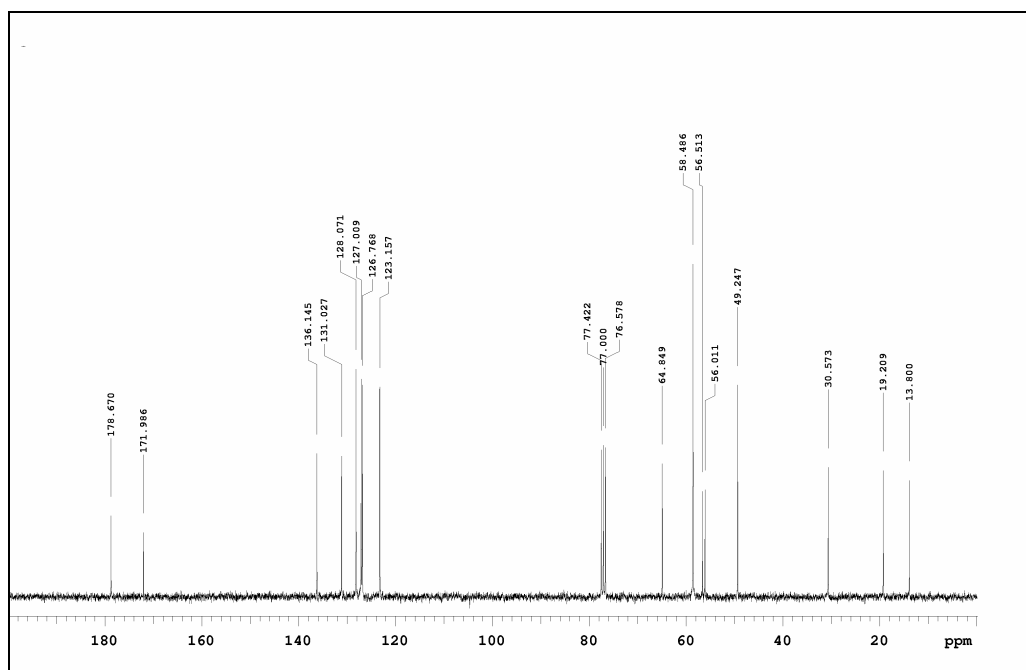
^{13}C -DEPT



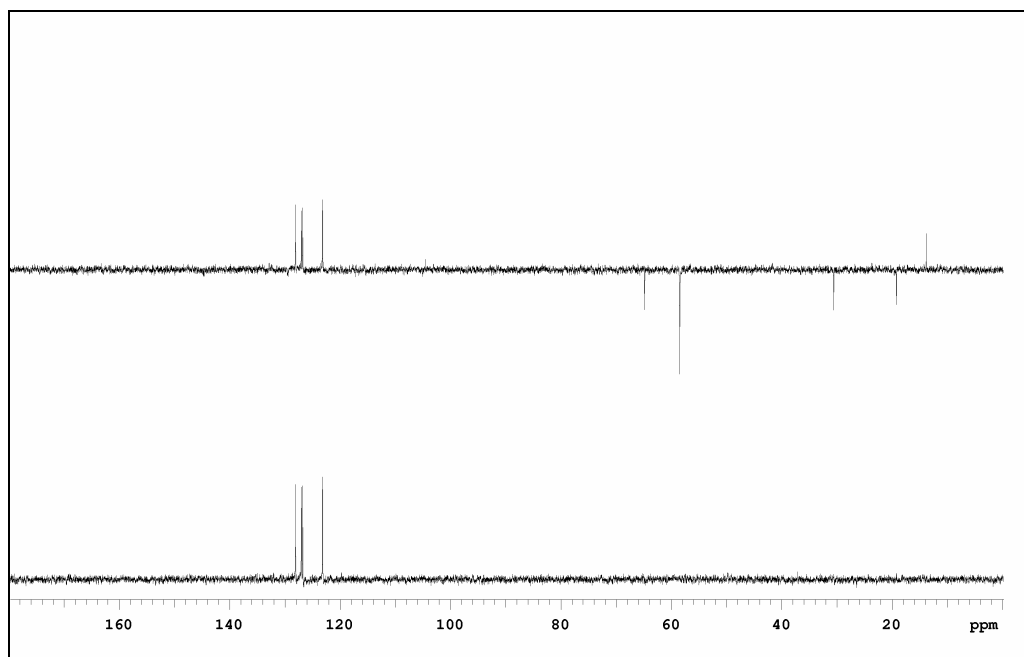
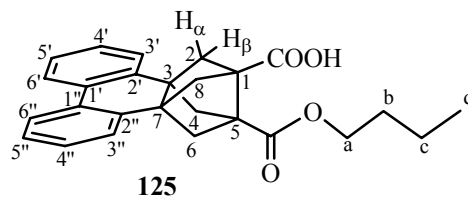
IR (KBr)



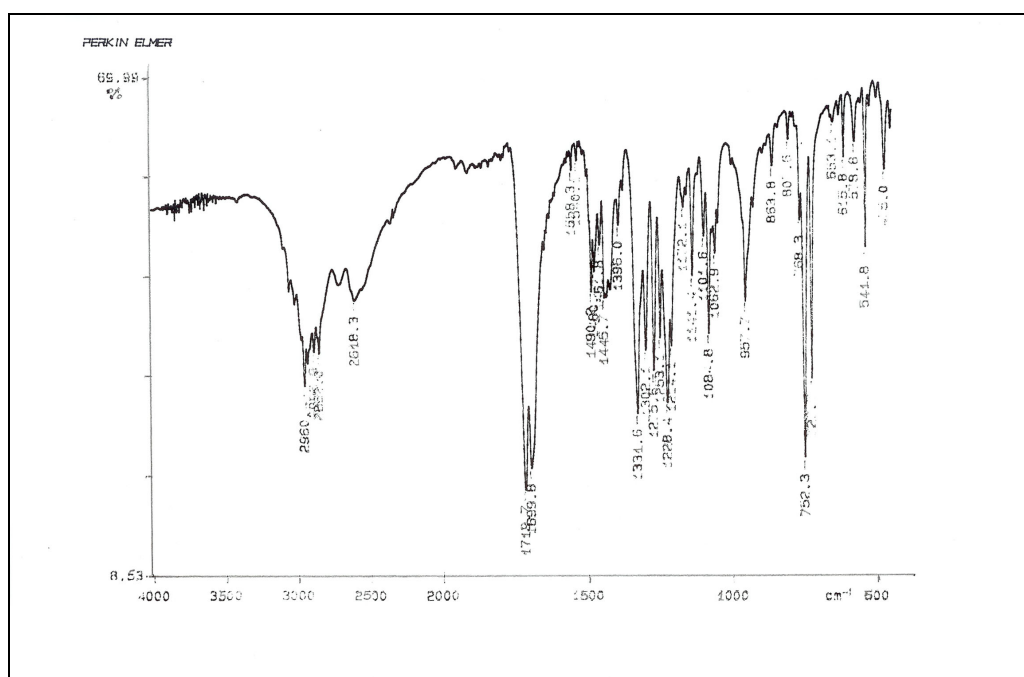
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)



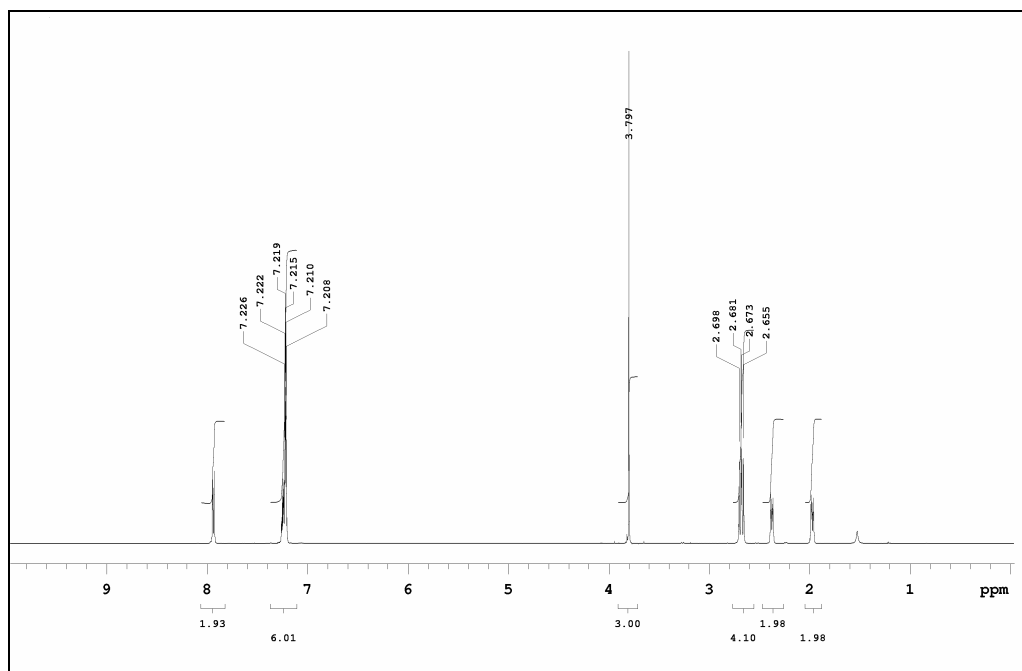
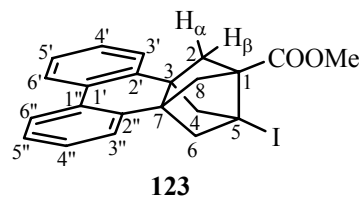
¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃)



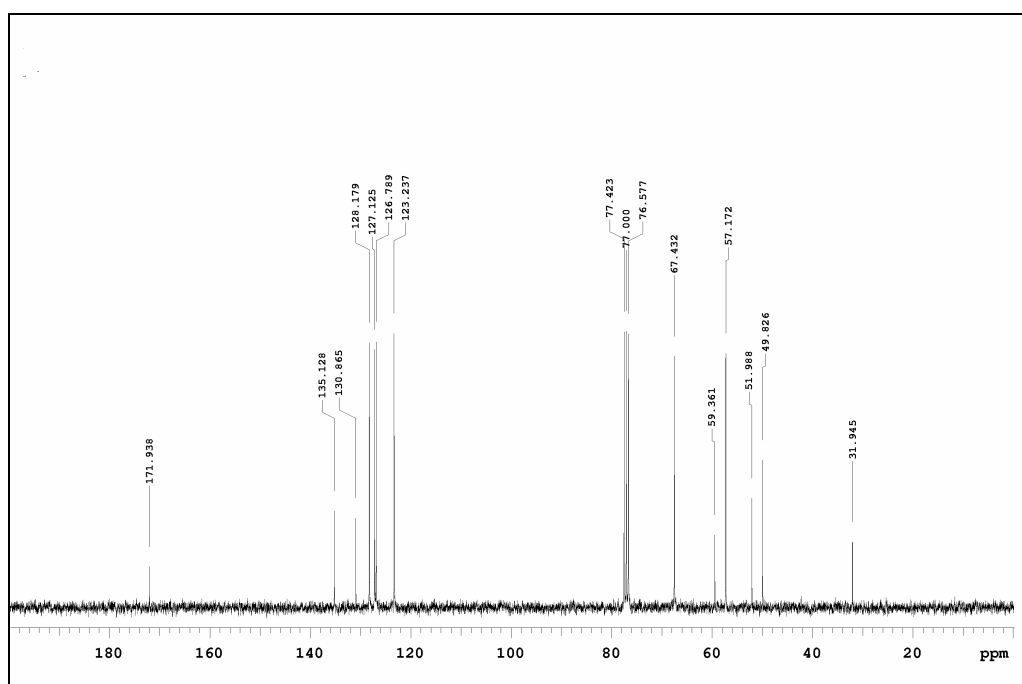
^{13}C -DEPT



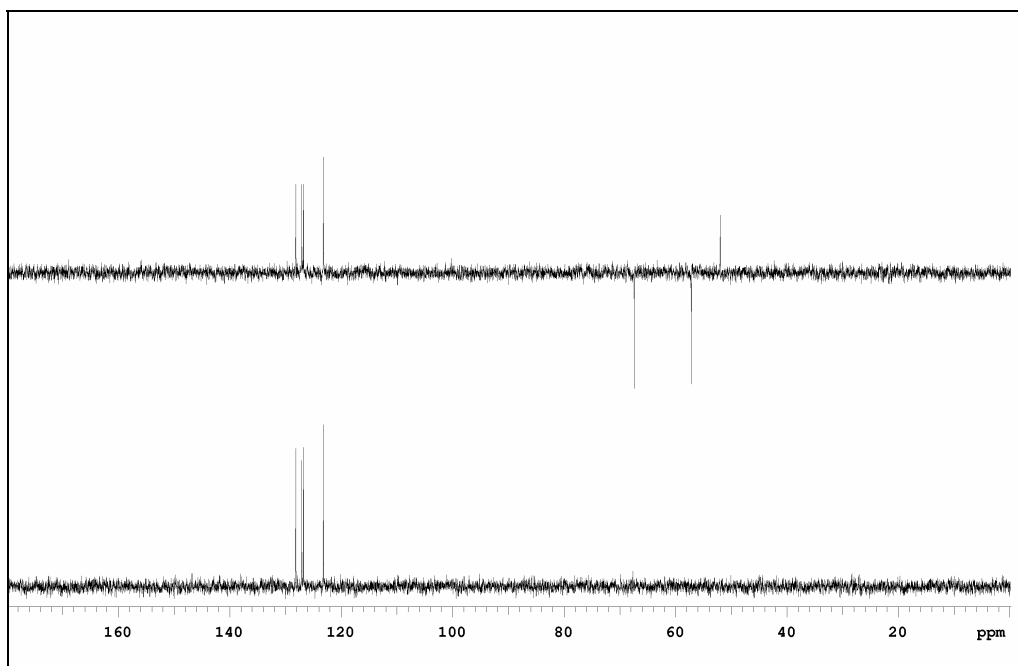
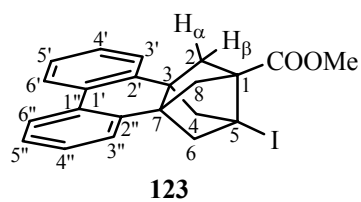
IR (KBr)



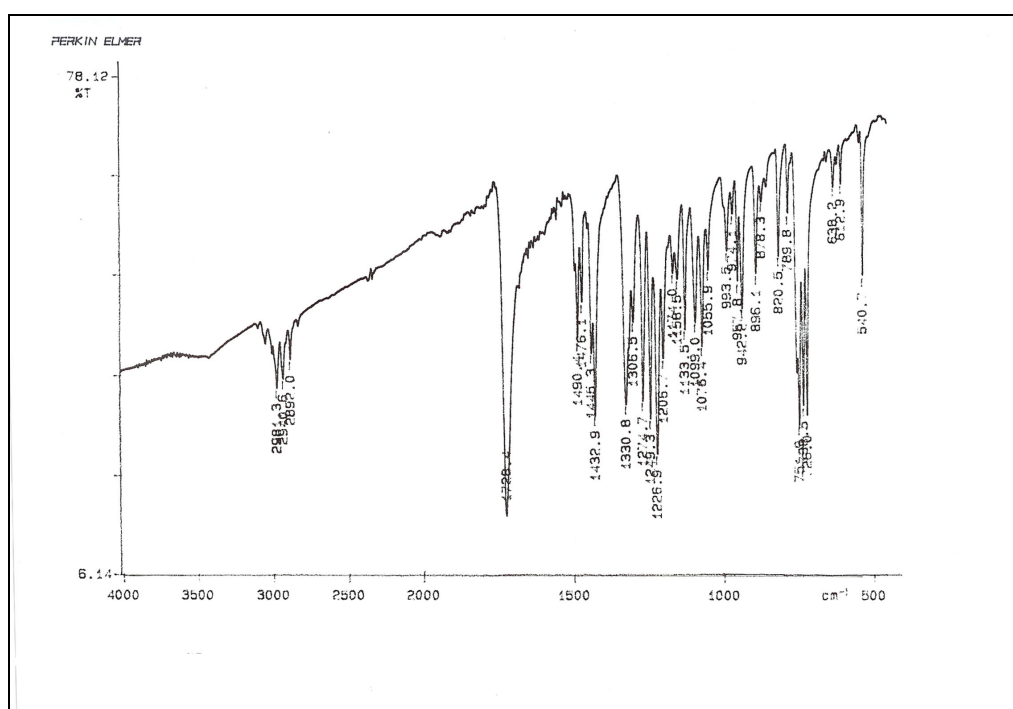
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)



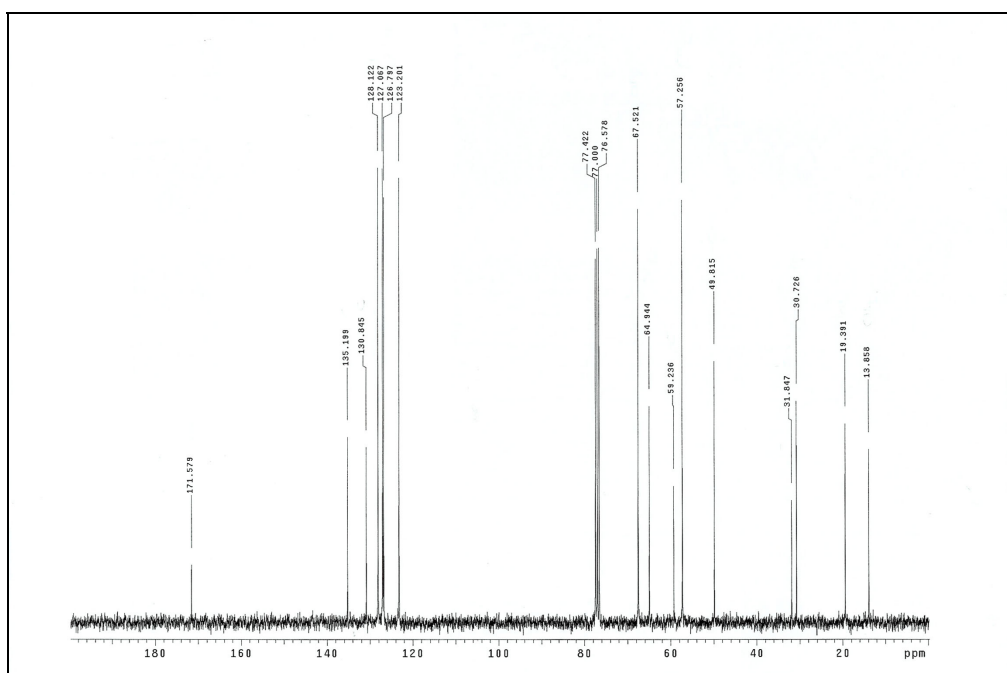
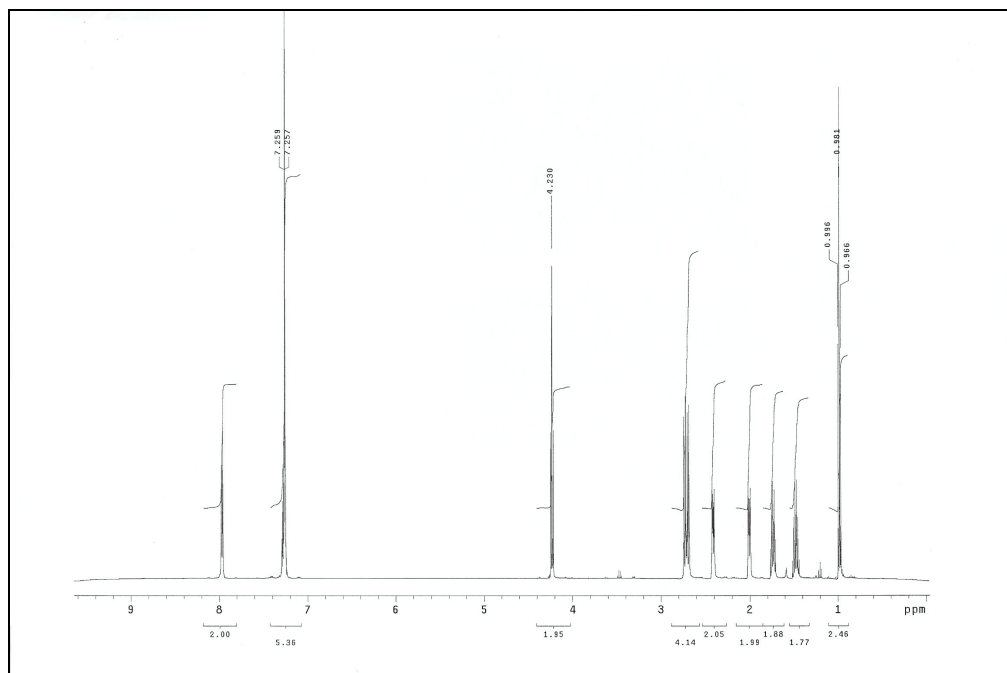
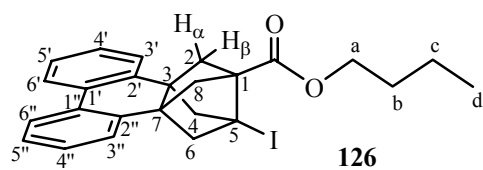
¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃)

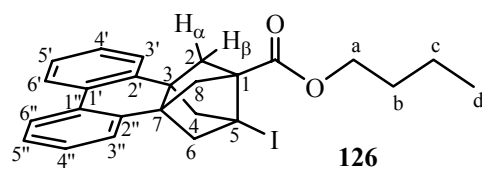


^{13}C -DEPT

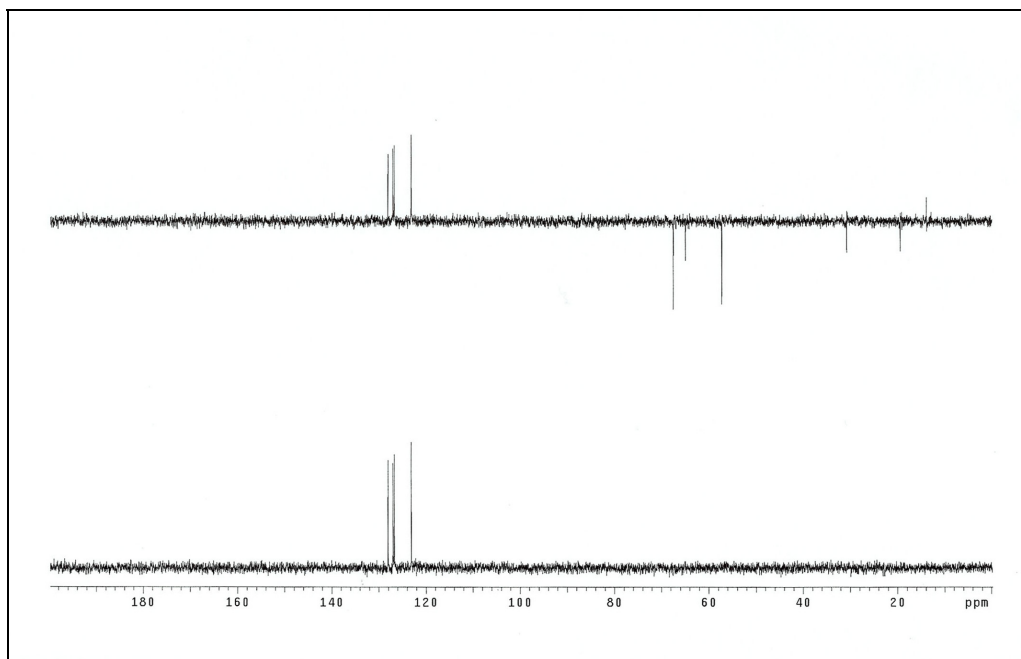


IR (KBr)

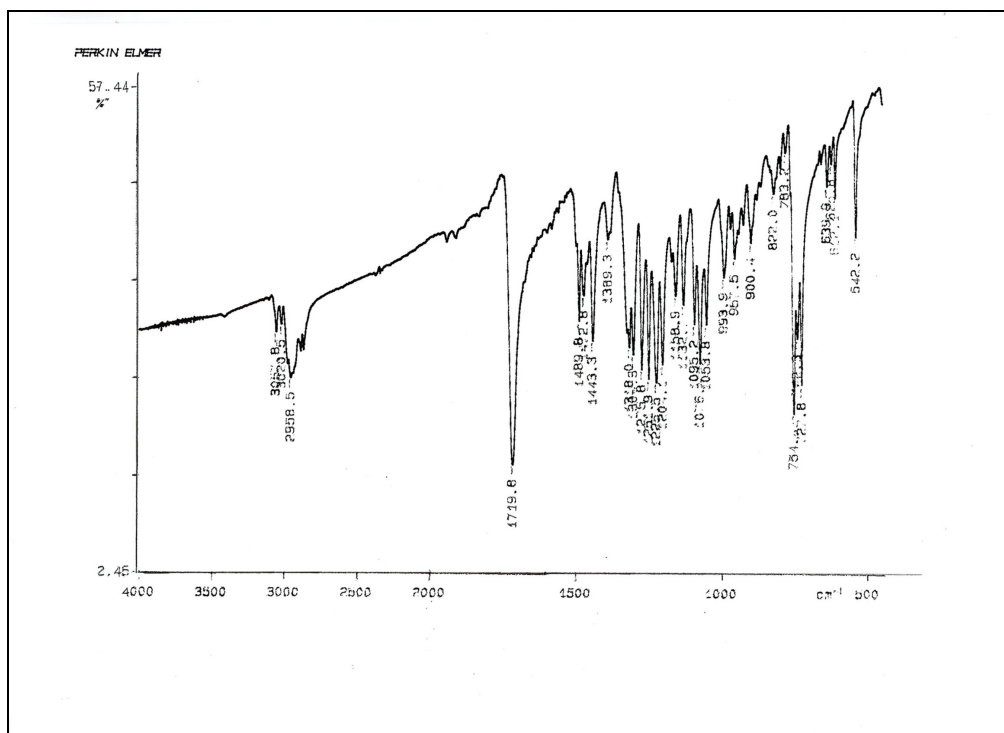




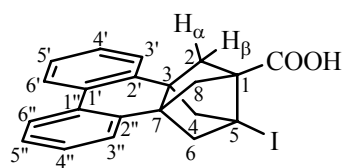
126



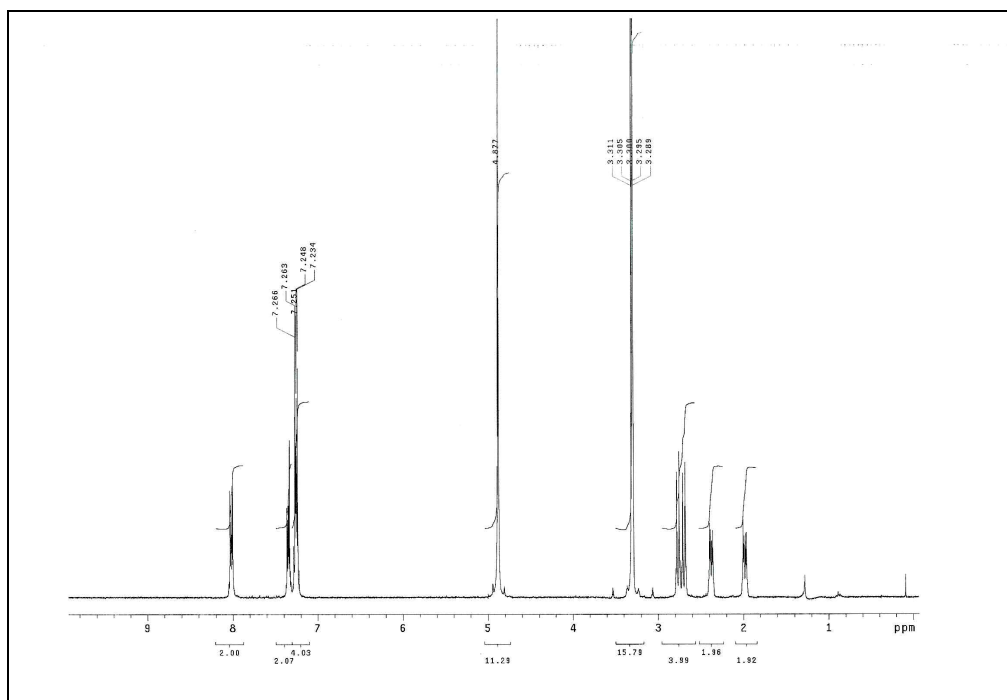
^{13}C -DEPT



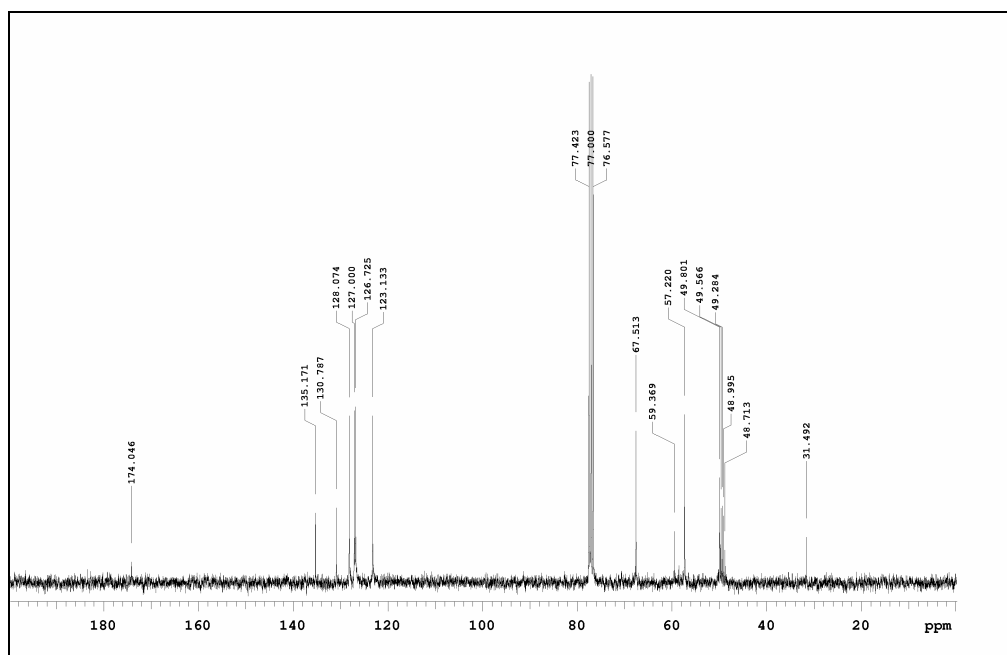
IR (KBr)



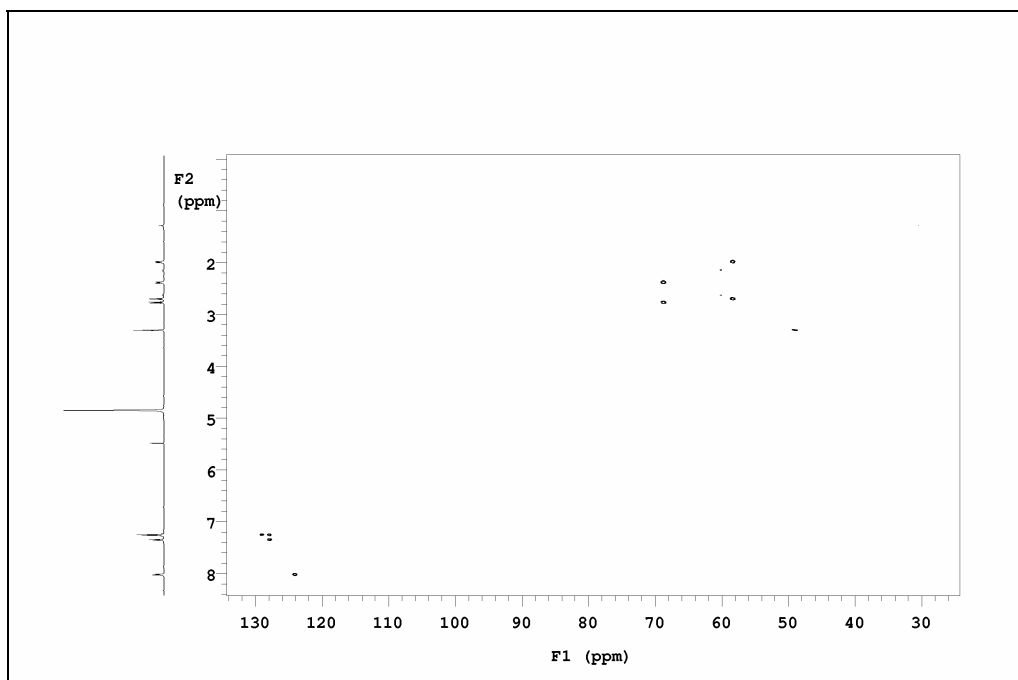
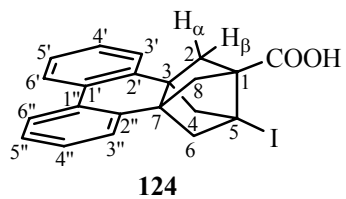
124



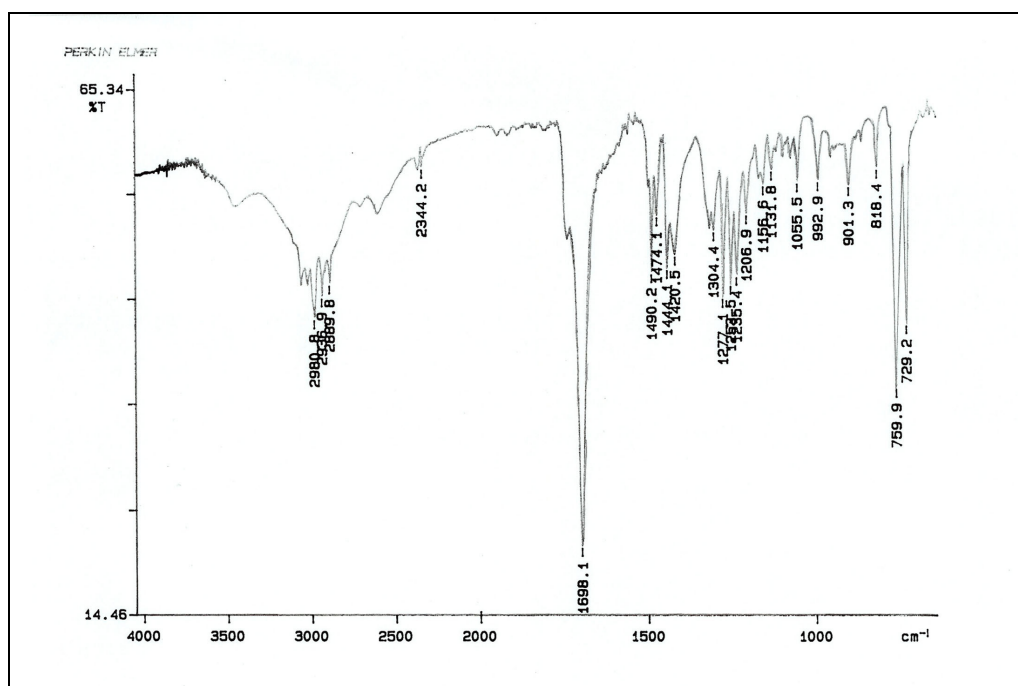
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)



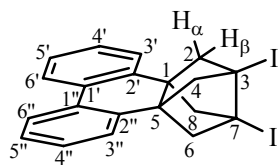
¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃)



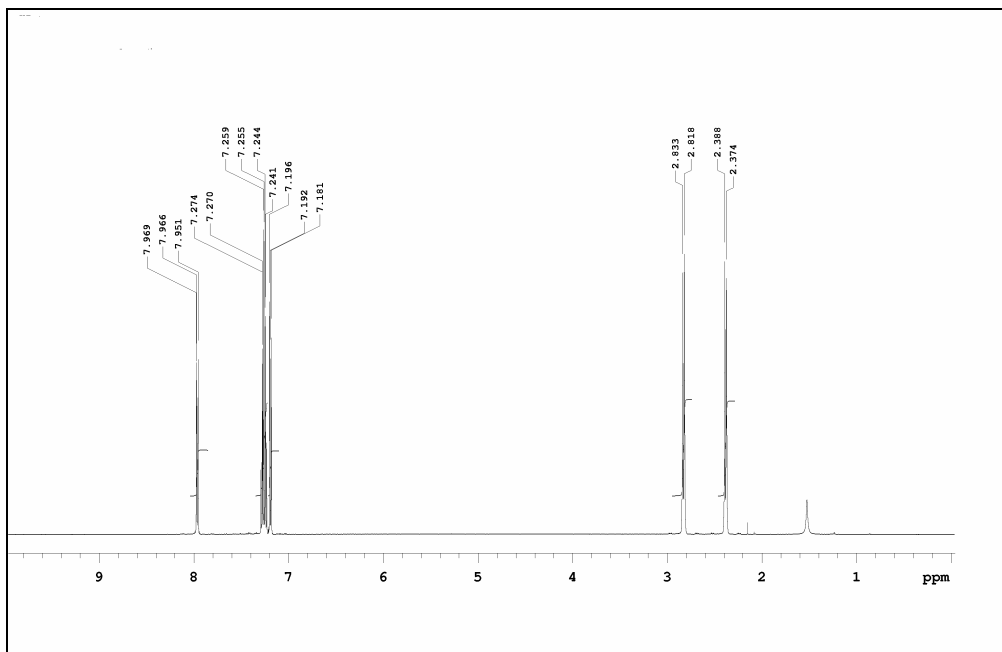
^1H - ^{13}C -HSQC



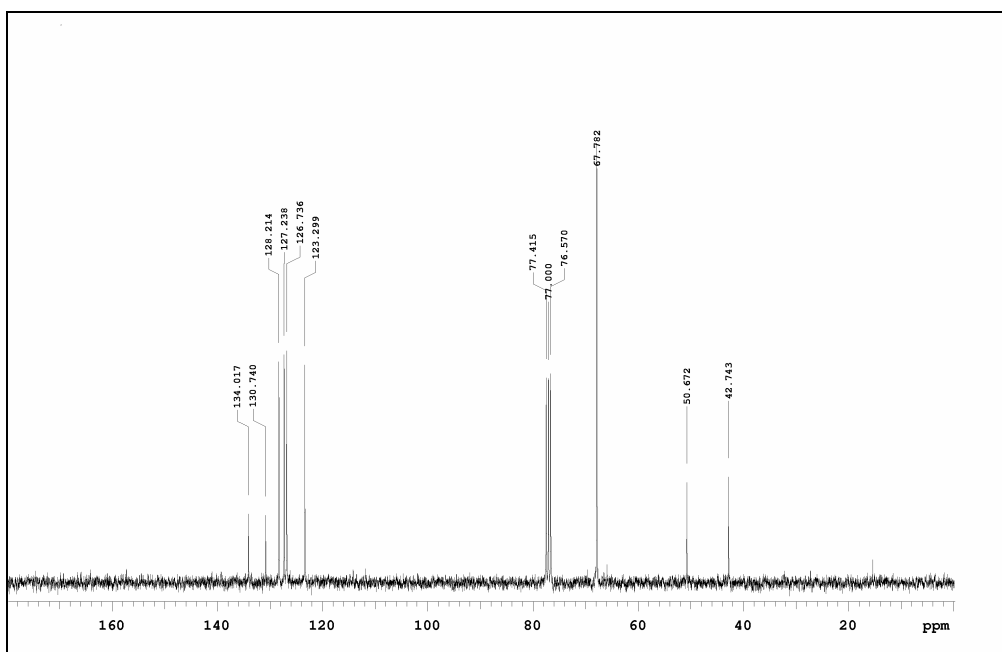
IR (KBr)



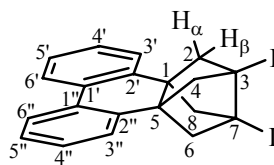
76



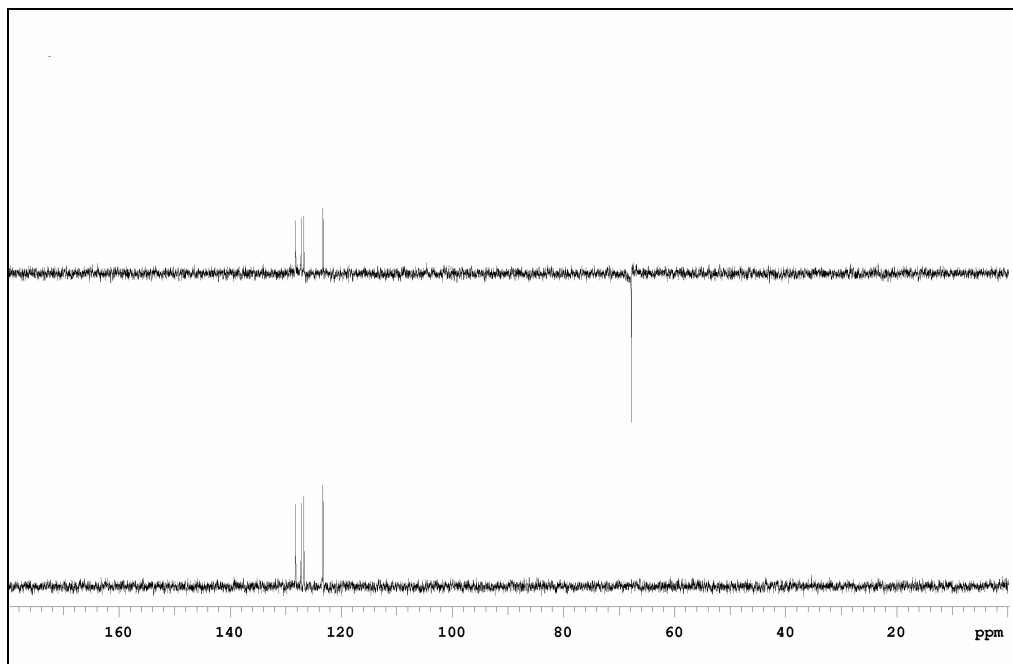
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3)



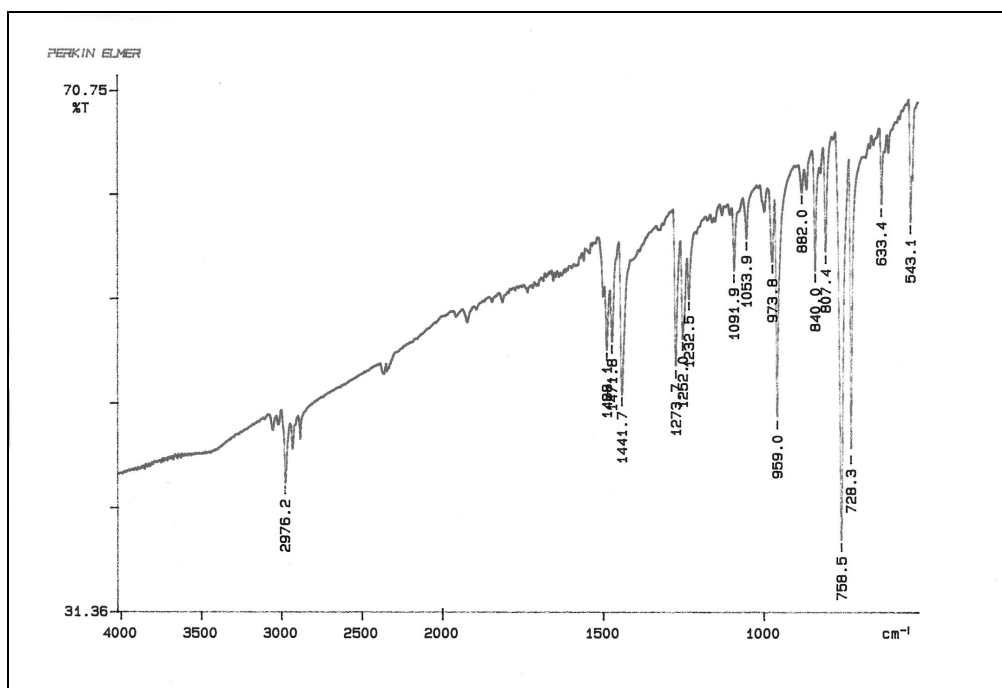
^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3)



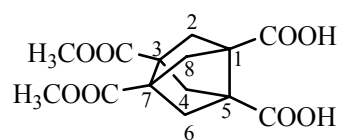
76



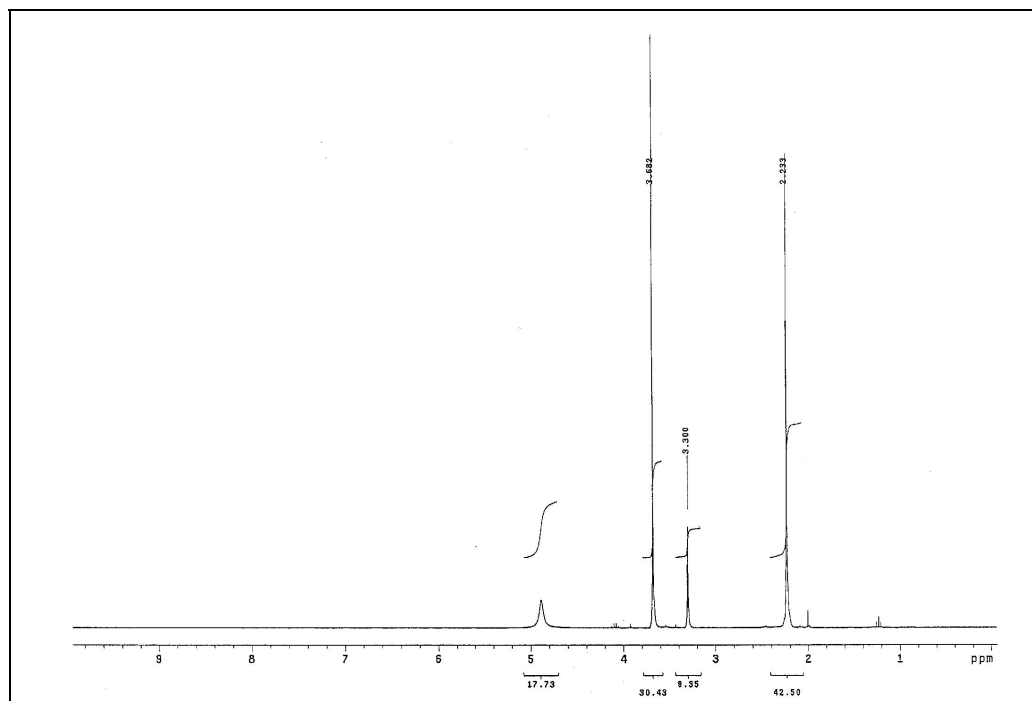
$^{13}\text{C-DEPT}$



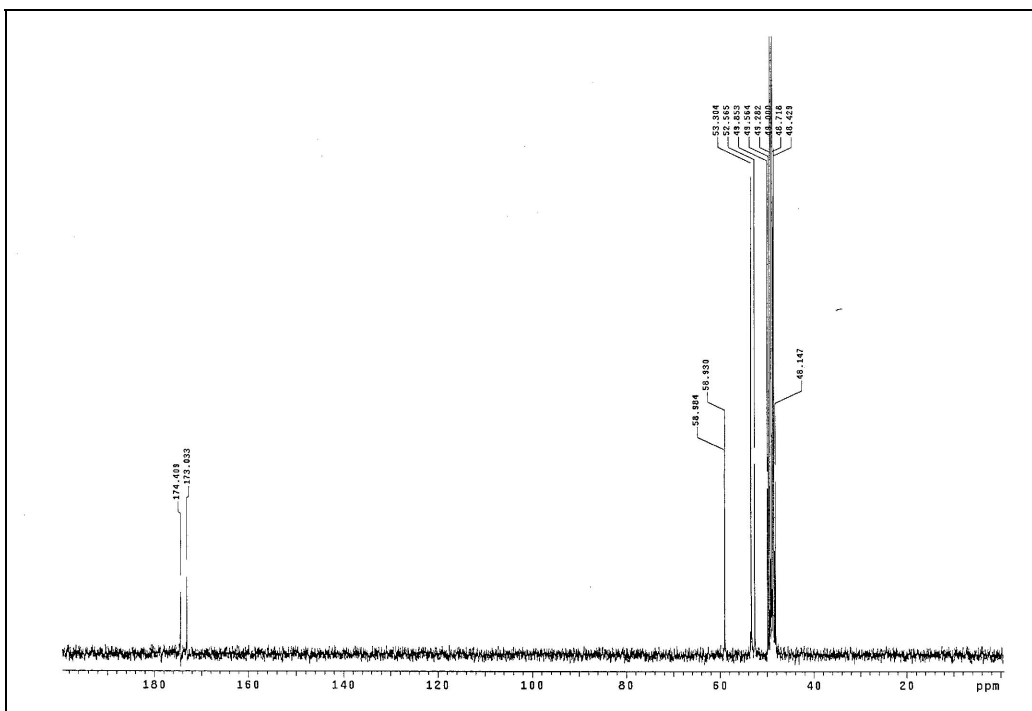
IR (KBr)



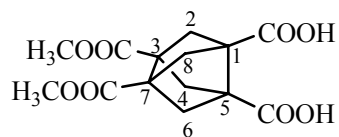
127



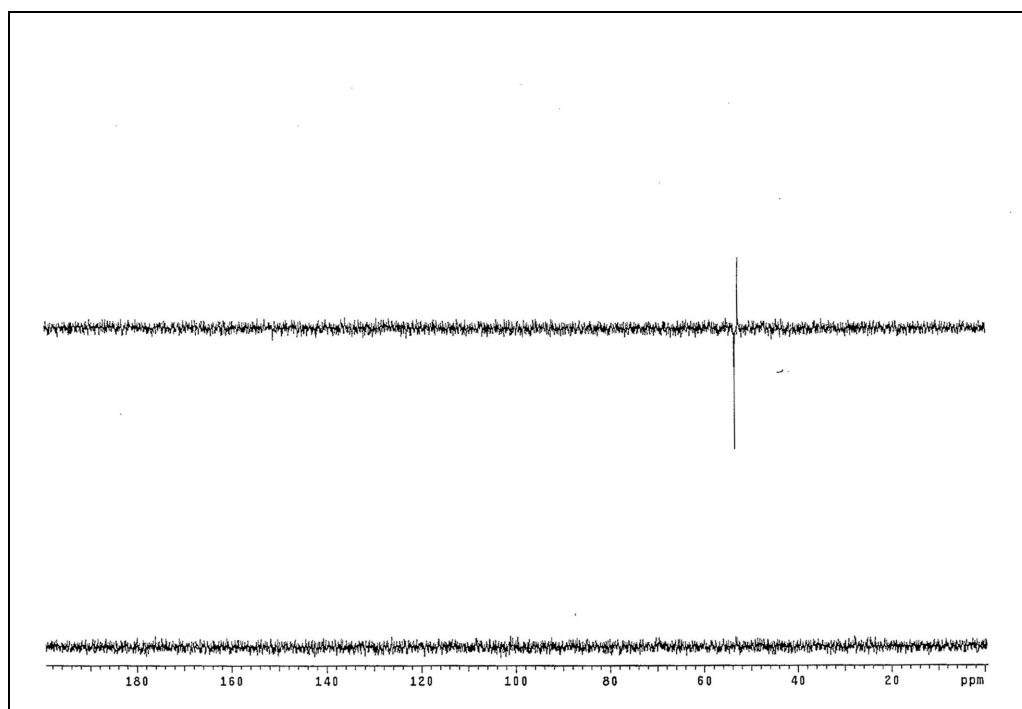
^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD)



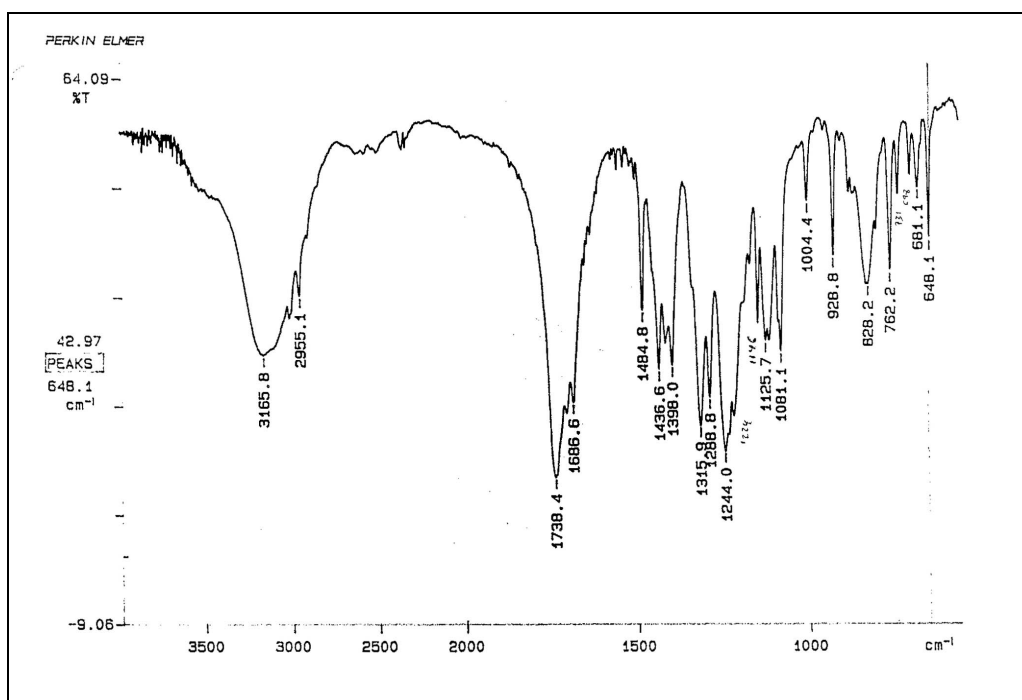
^{13}C -RMN (75.4 MHz, CD_3OD)



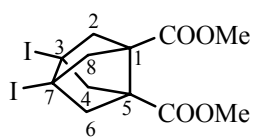
127



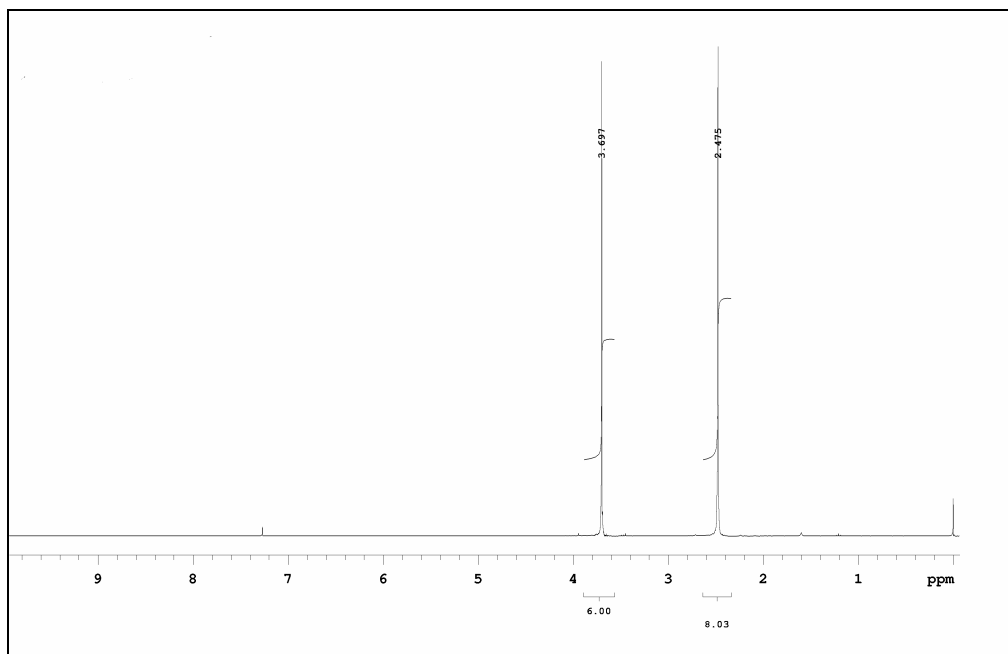
^{13}C -DEPT



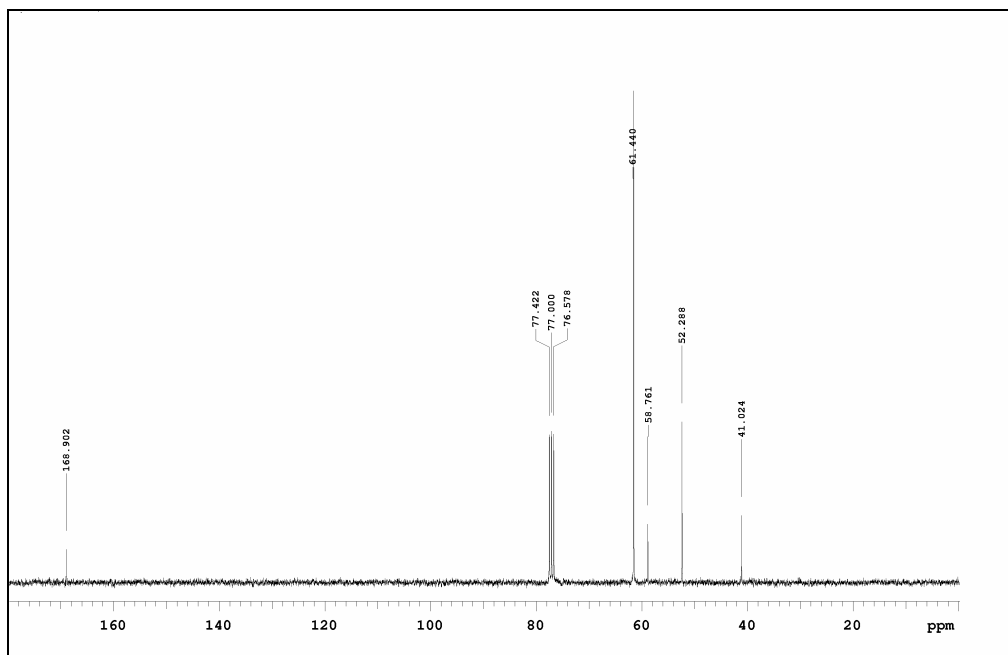
IR (KBr)



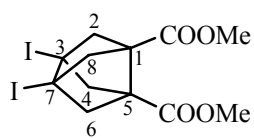
82



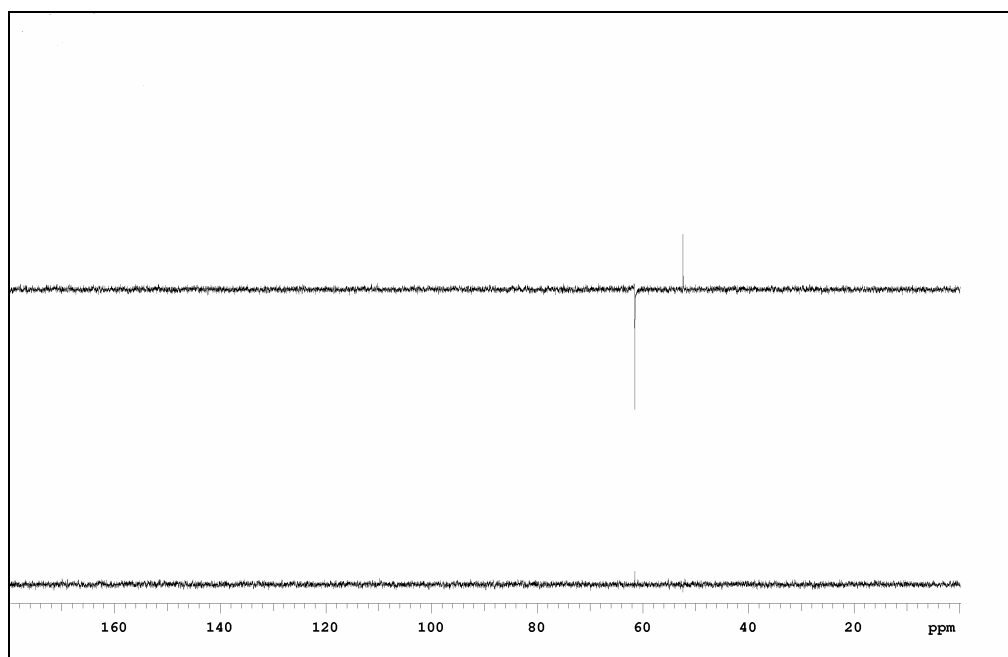
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



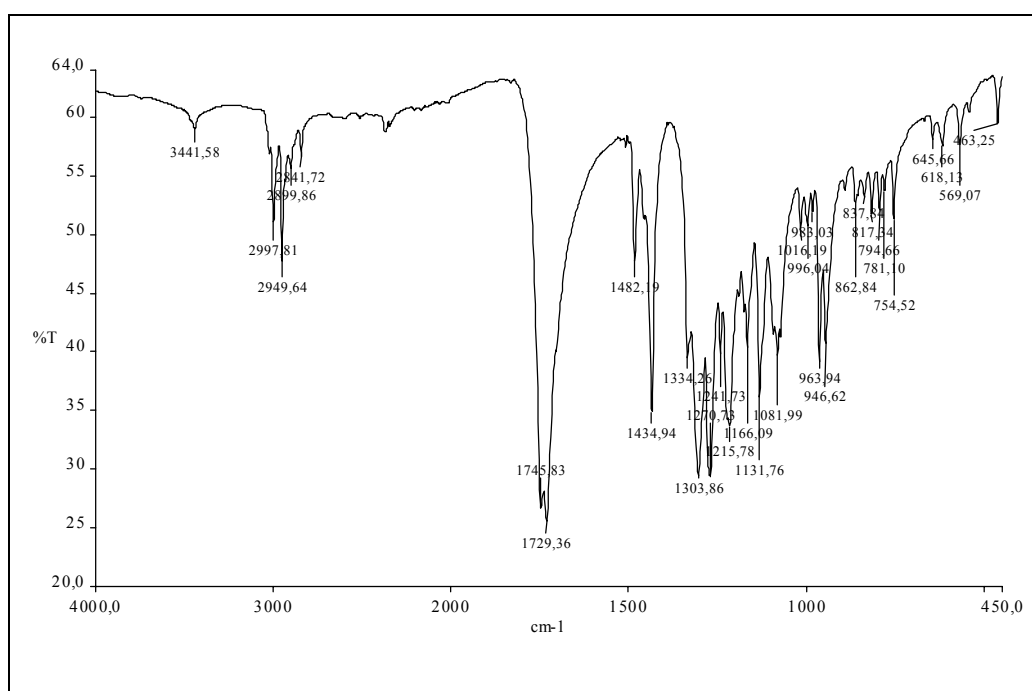
^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3)



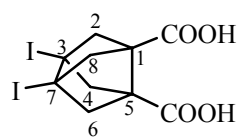
82



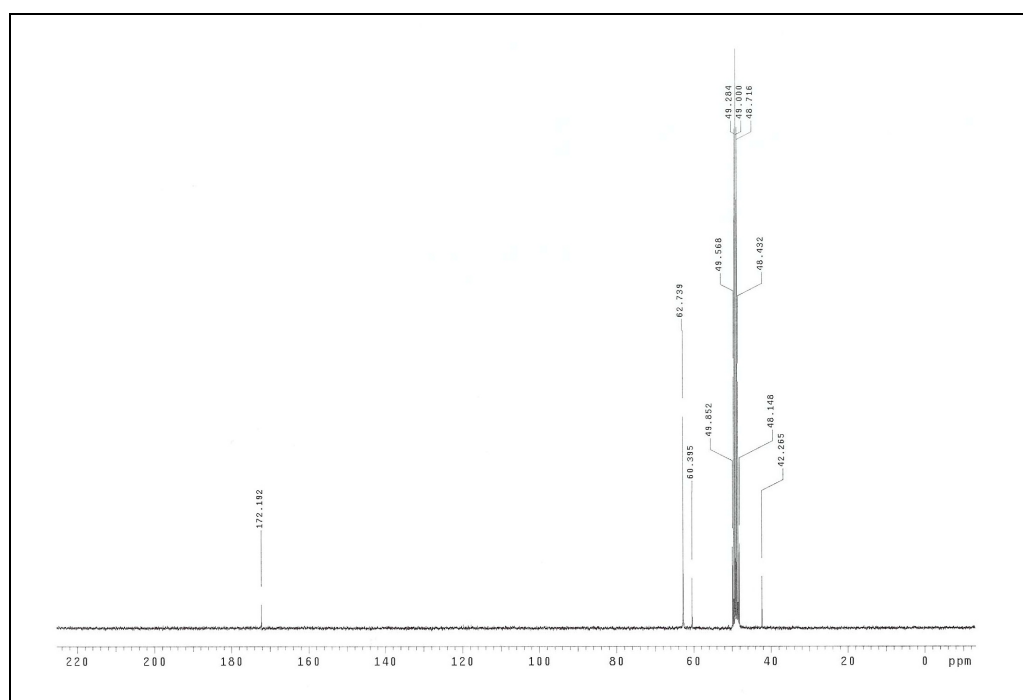
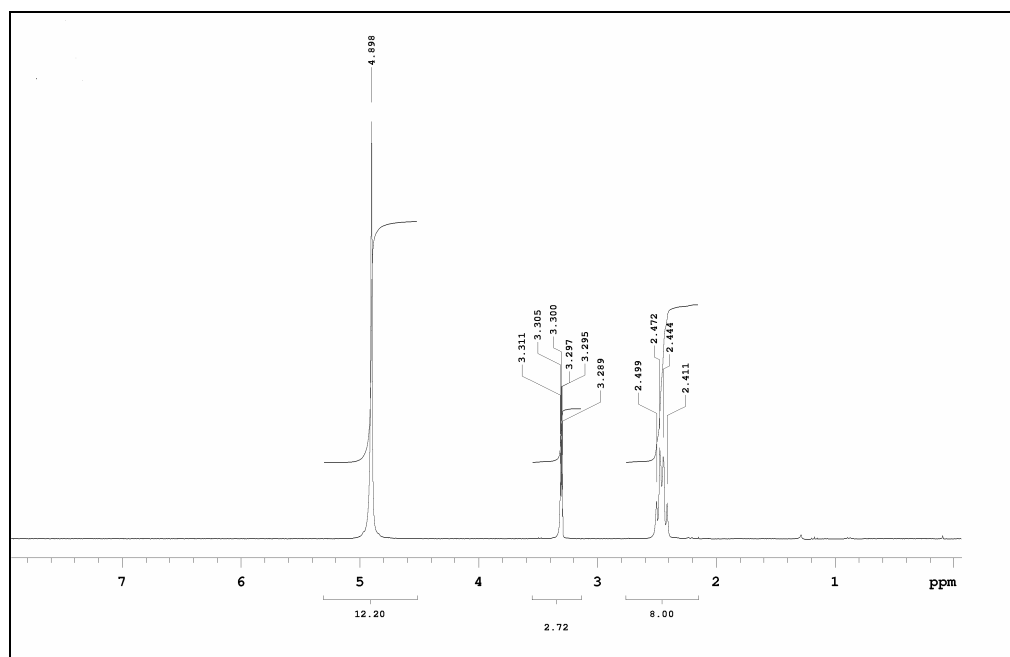
^{13}C -DEPT

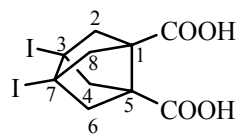


IR (KBr)

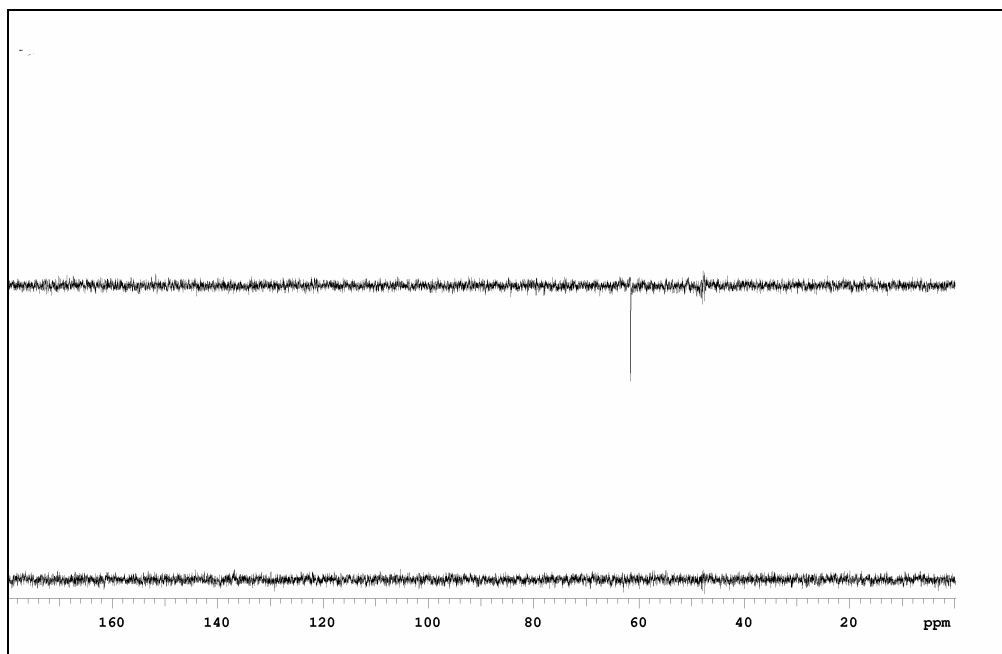


128

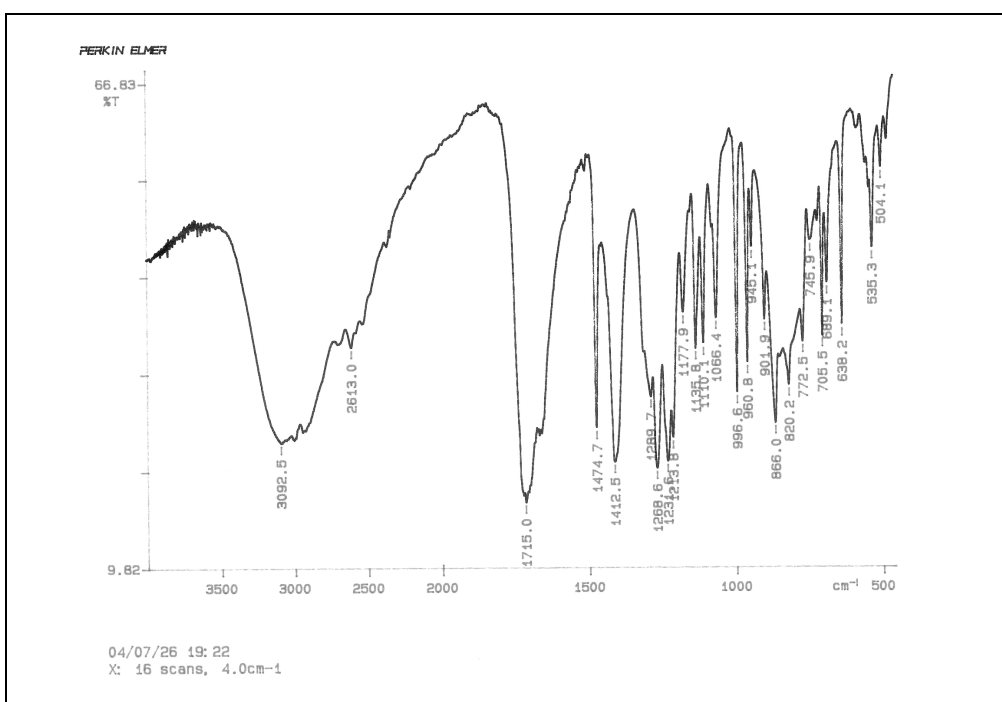




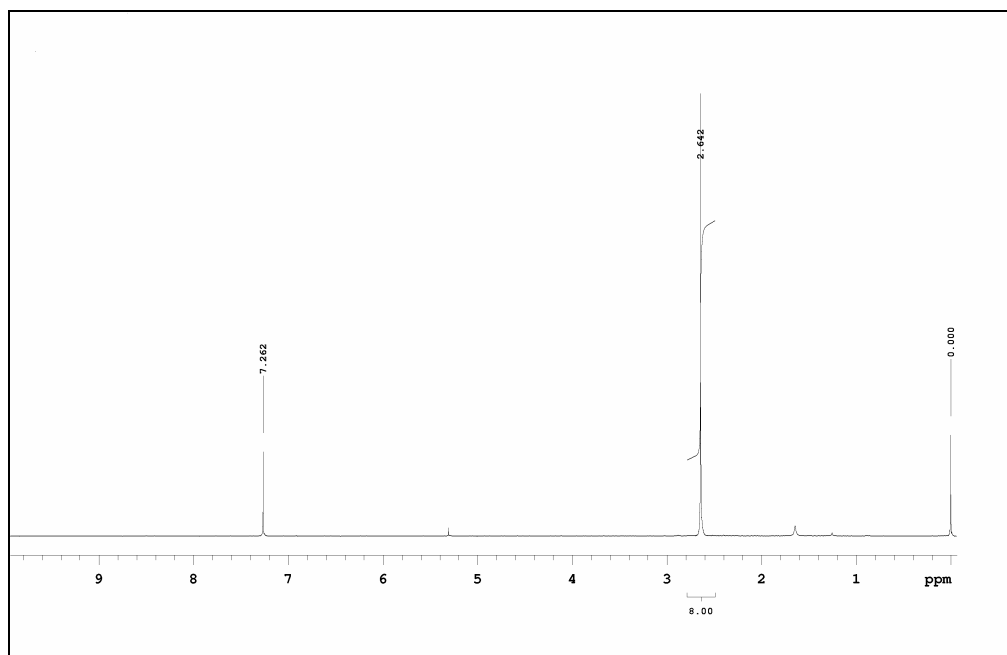
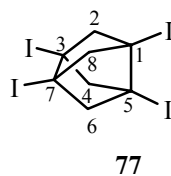
128



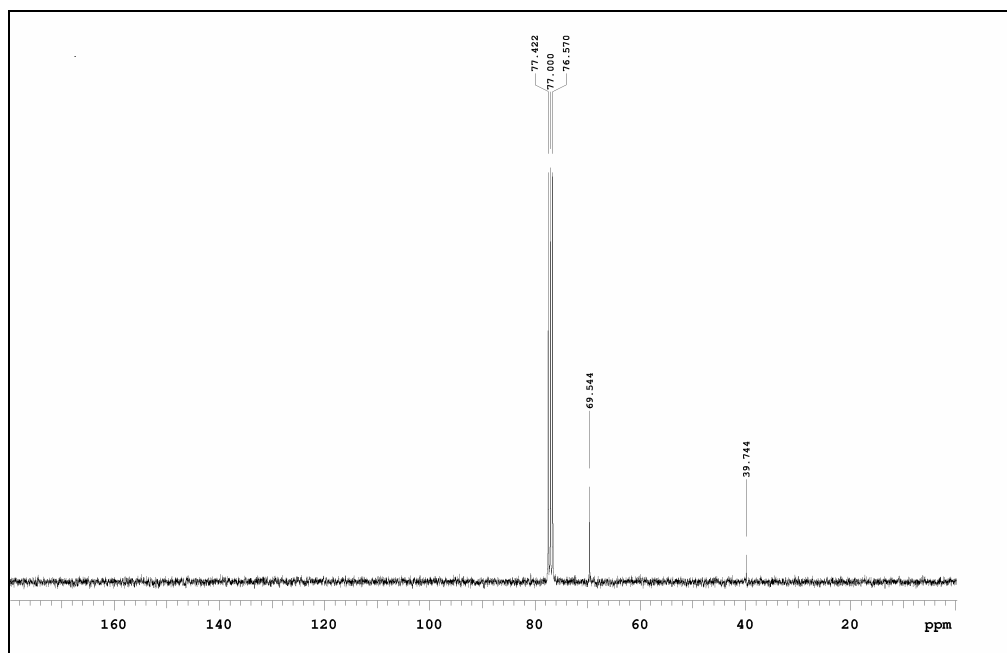
^{13}C -DEPT



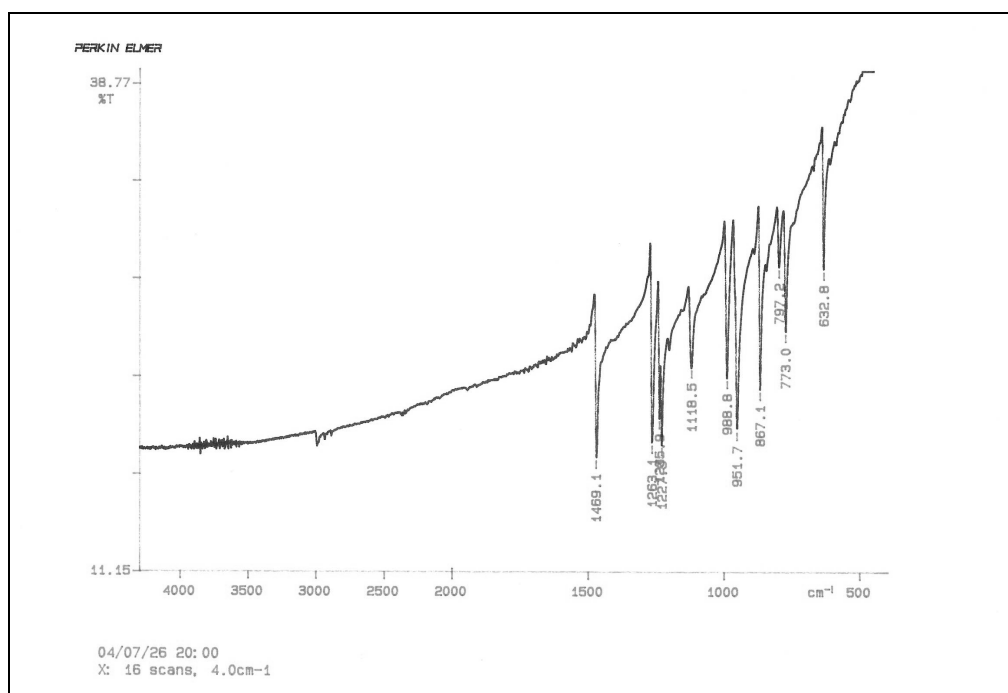
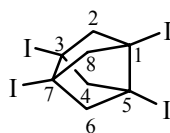
IR (KBr)



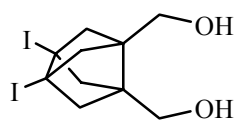
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



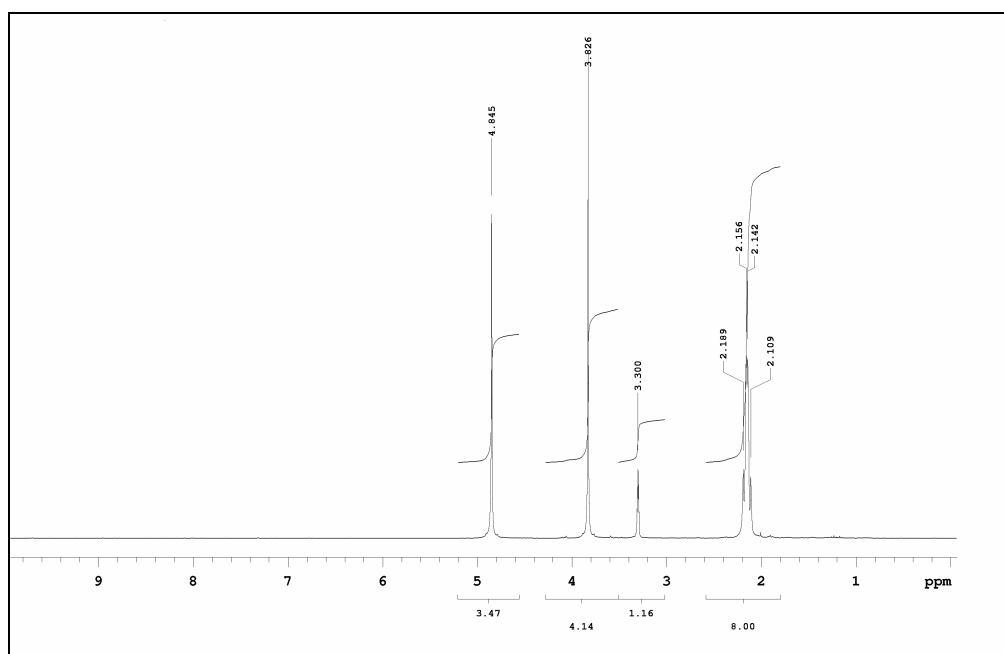
^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3)



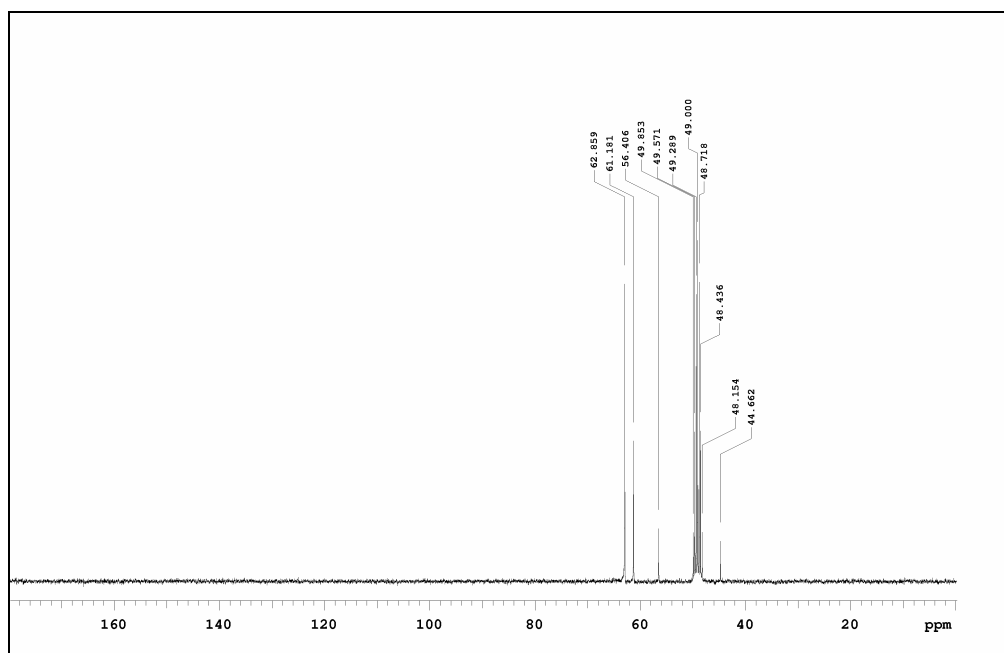
IR (KBr)



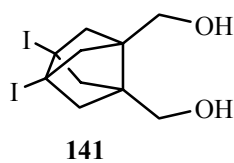
141



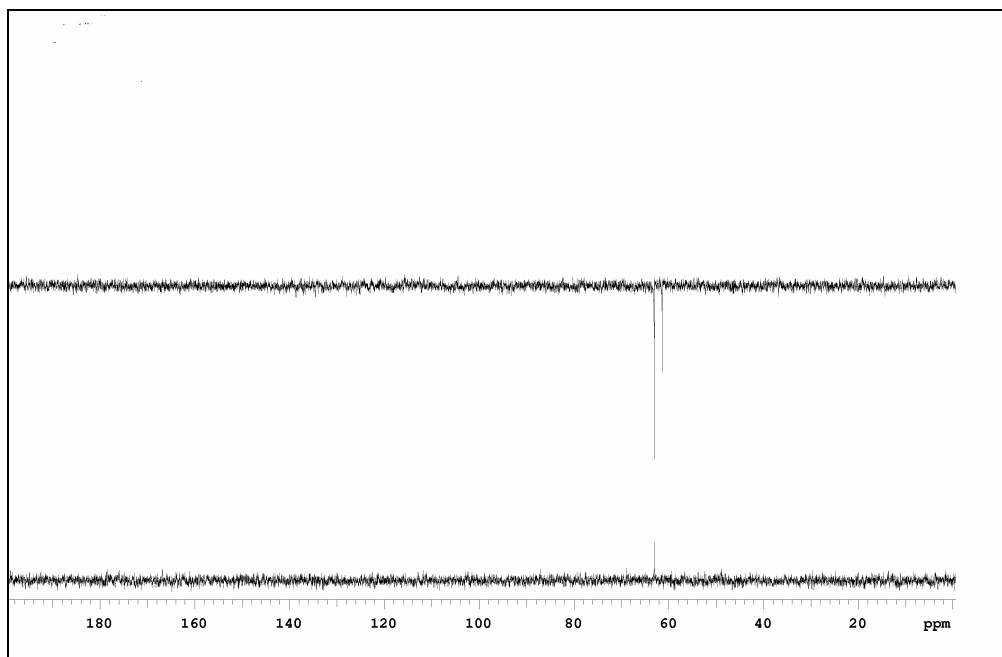
^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD)



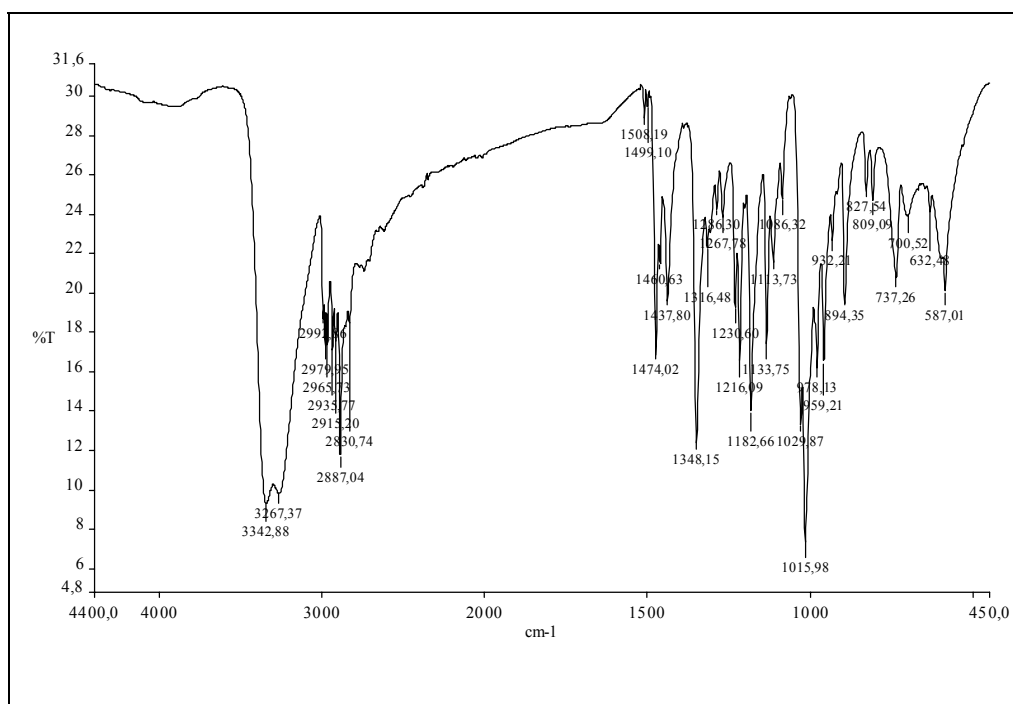
^{13}C -RMN (75.4 MHz, CD_3OD)



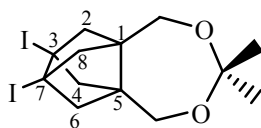
141



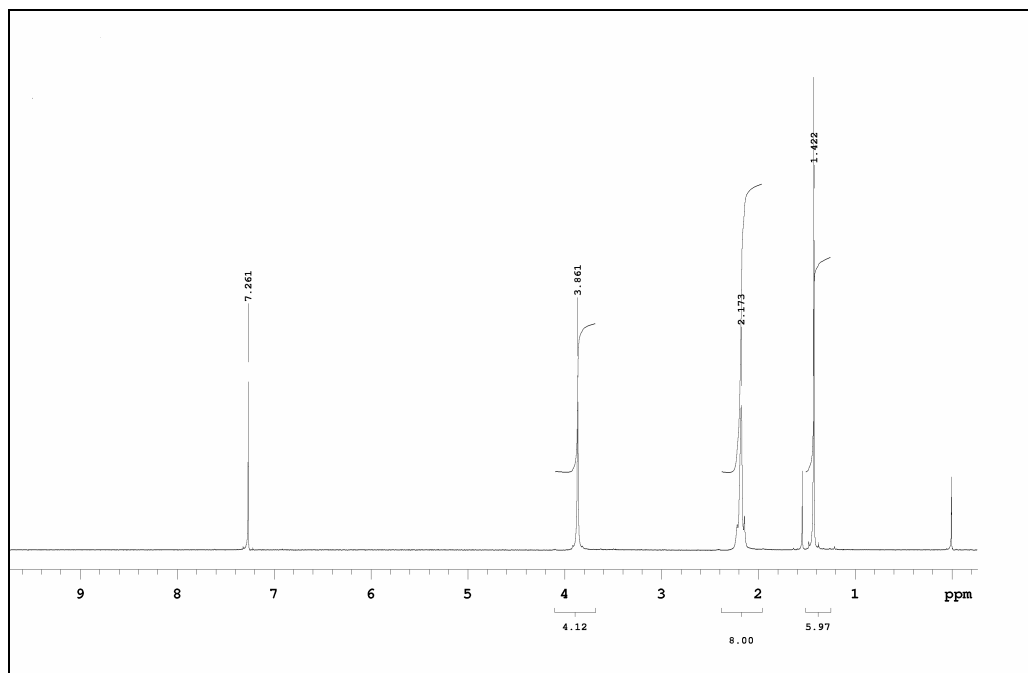
^{13}C -DEPT



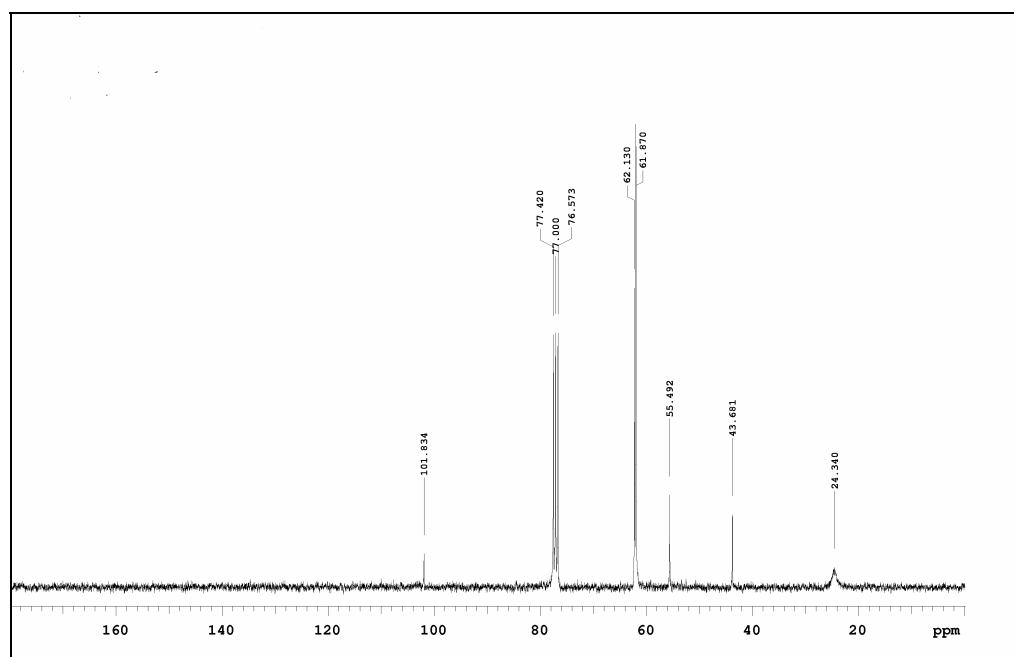
IR (KBr)



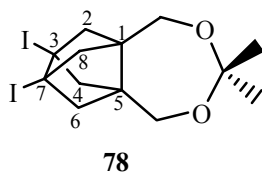
78



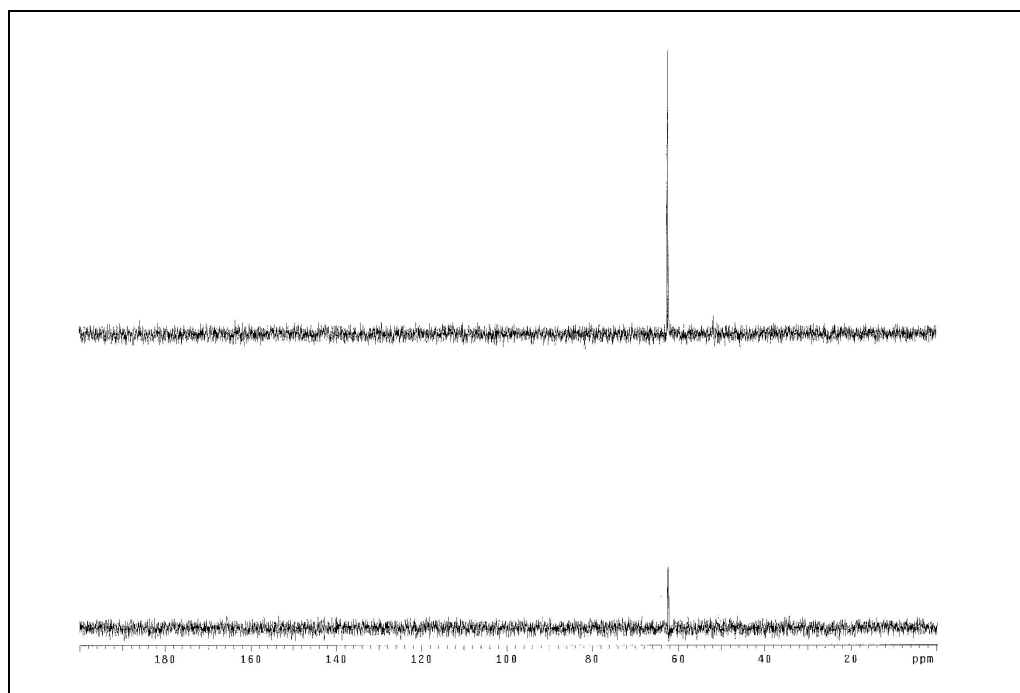
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



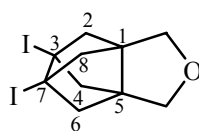
^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3)



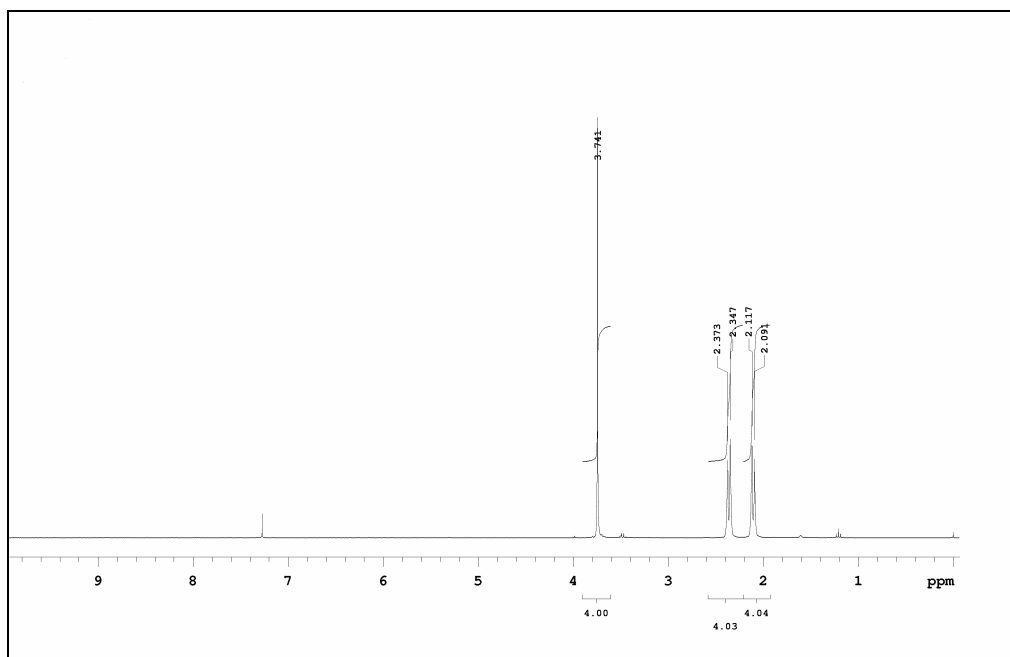
78



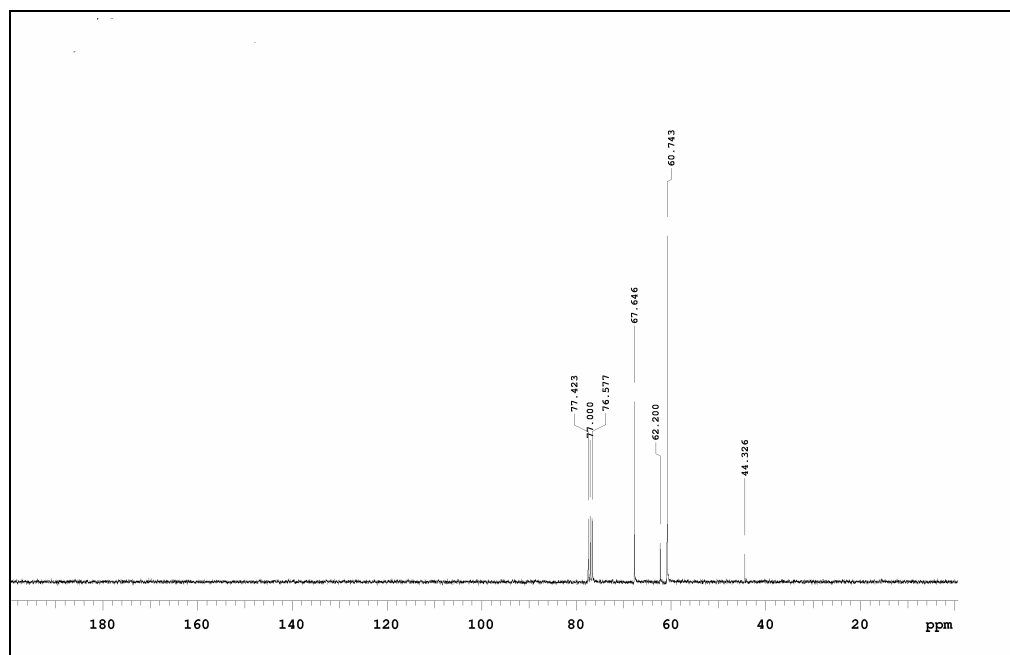
^{13}C -DEPT (75.4 MHz, CDCl_3)



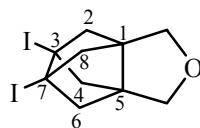
79



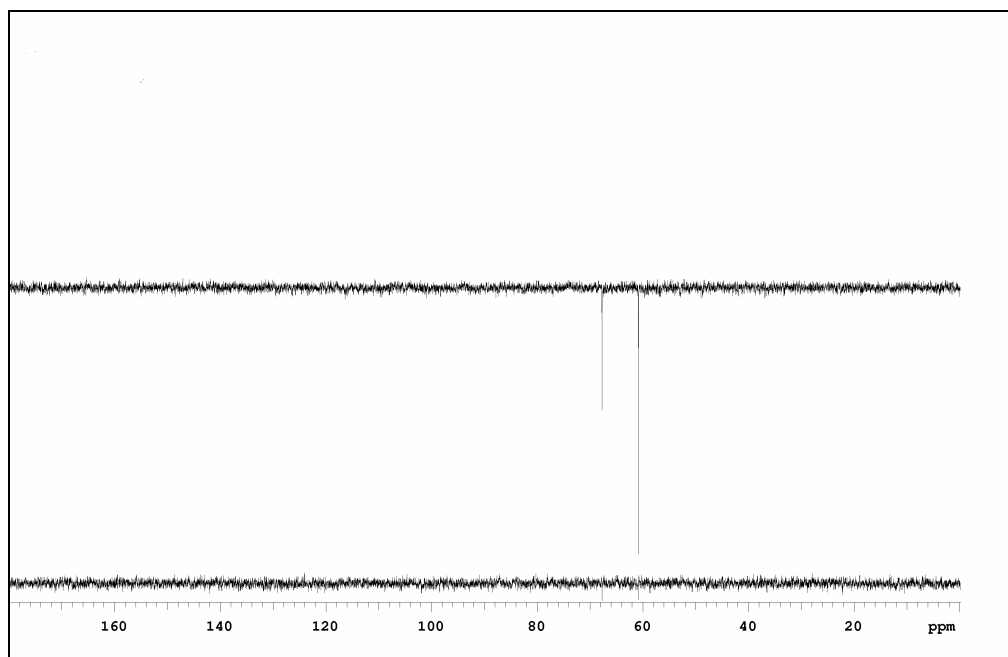
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



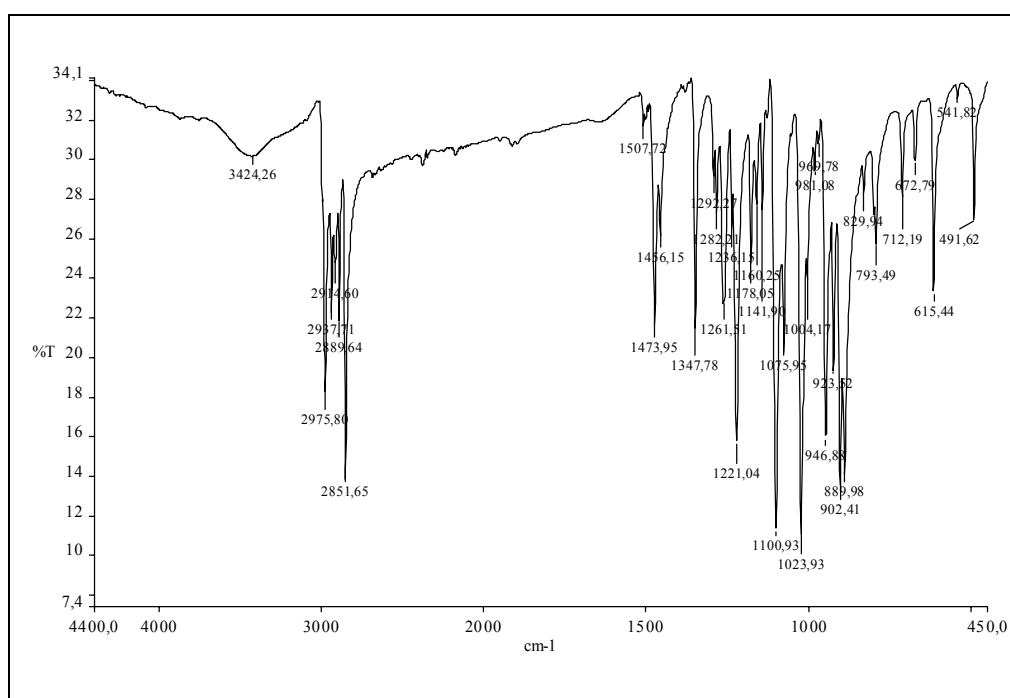
^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3)



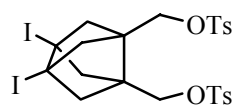
79



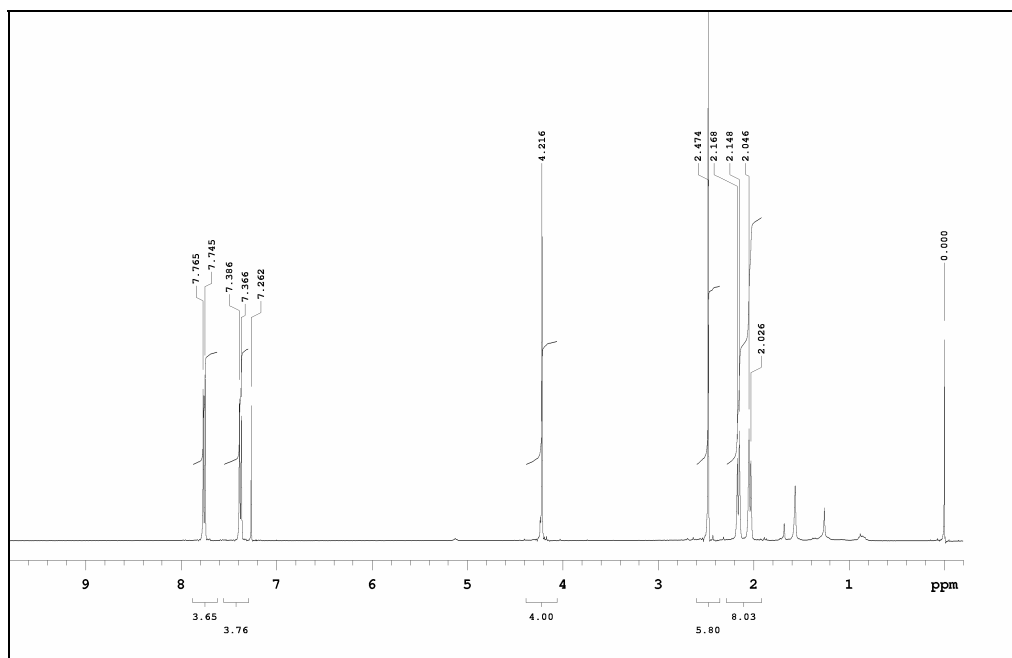
^{13}C -DEPT



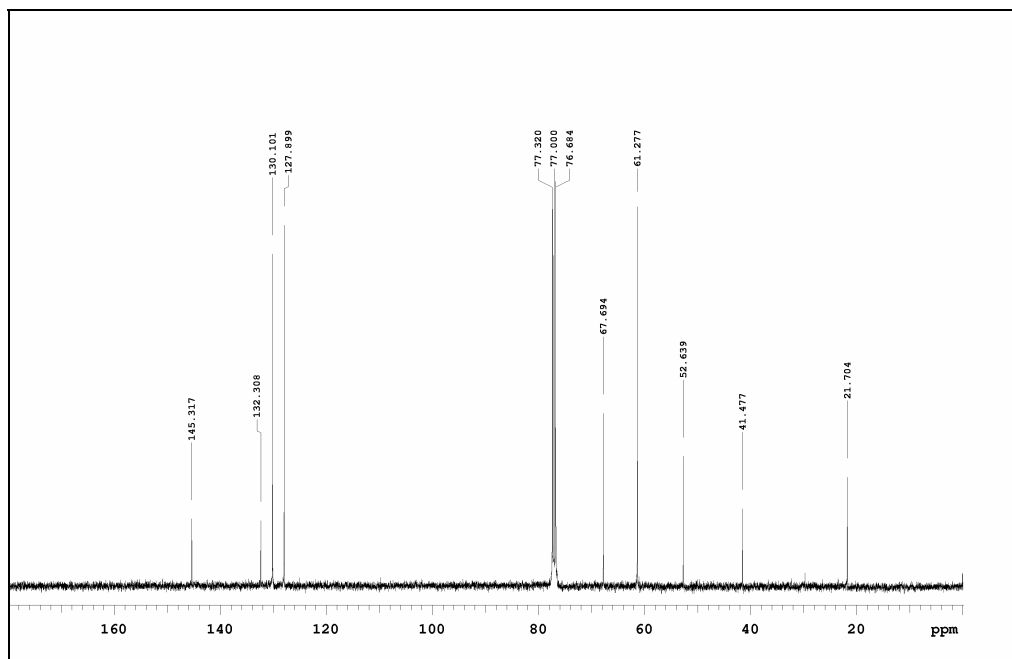
IR (KBr)



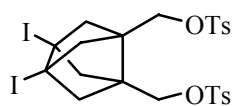
142



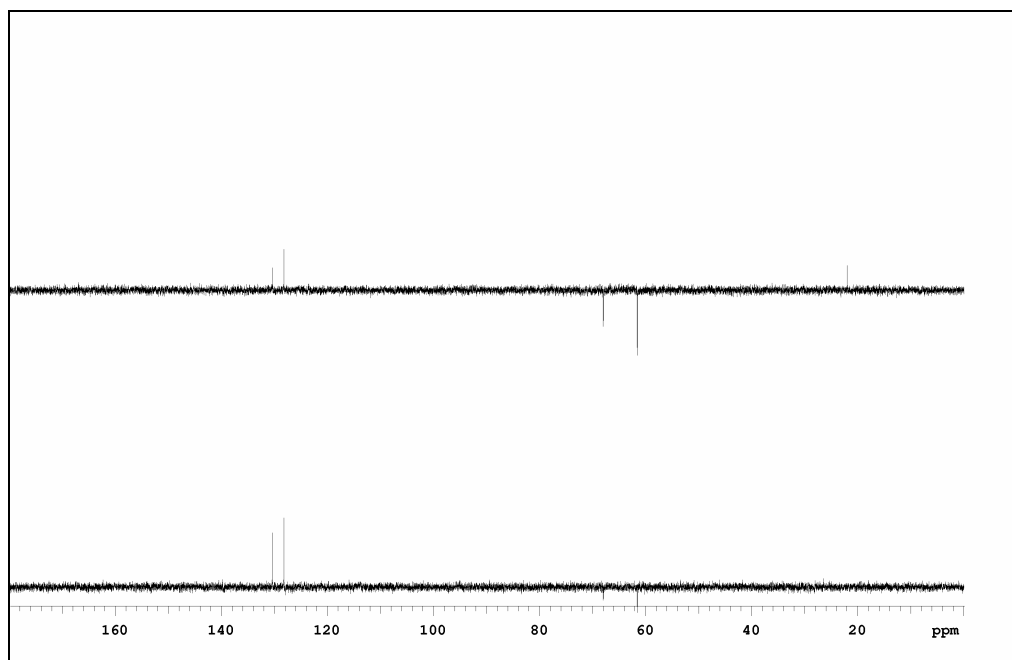
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



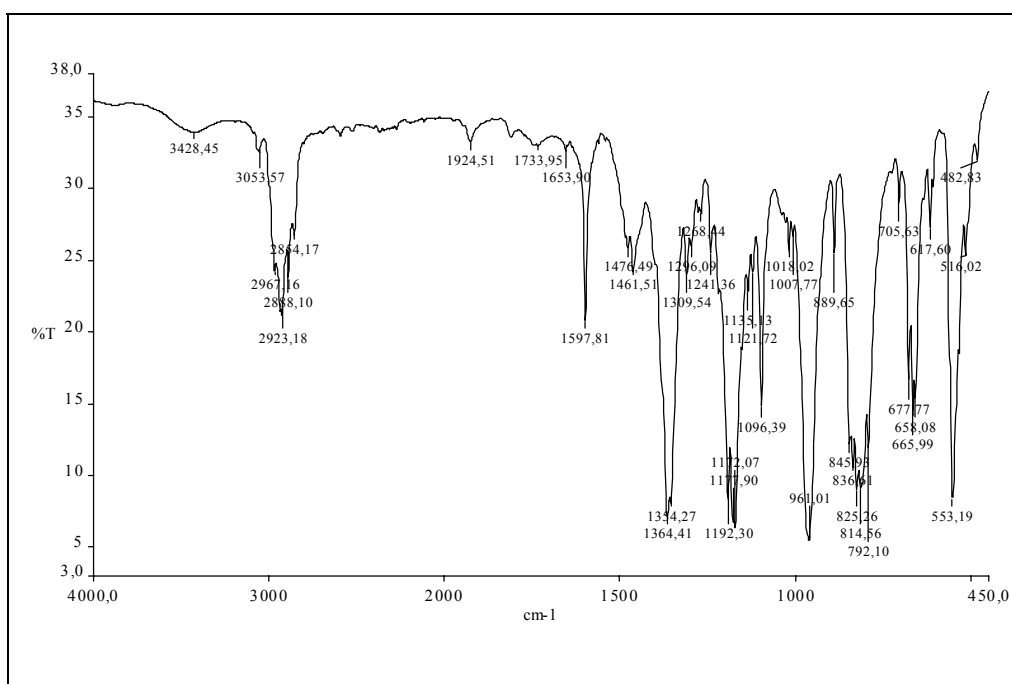
^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3)



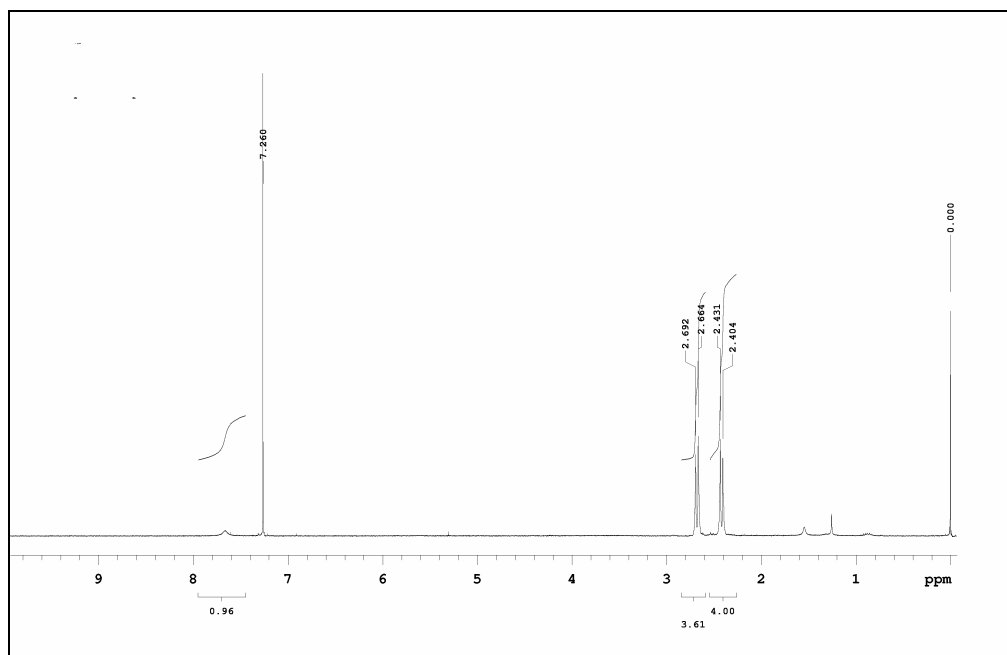
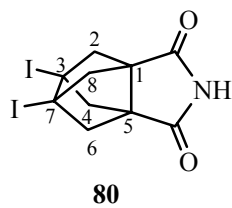
142



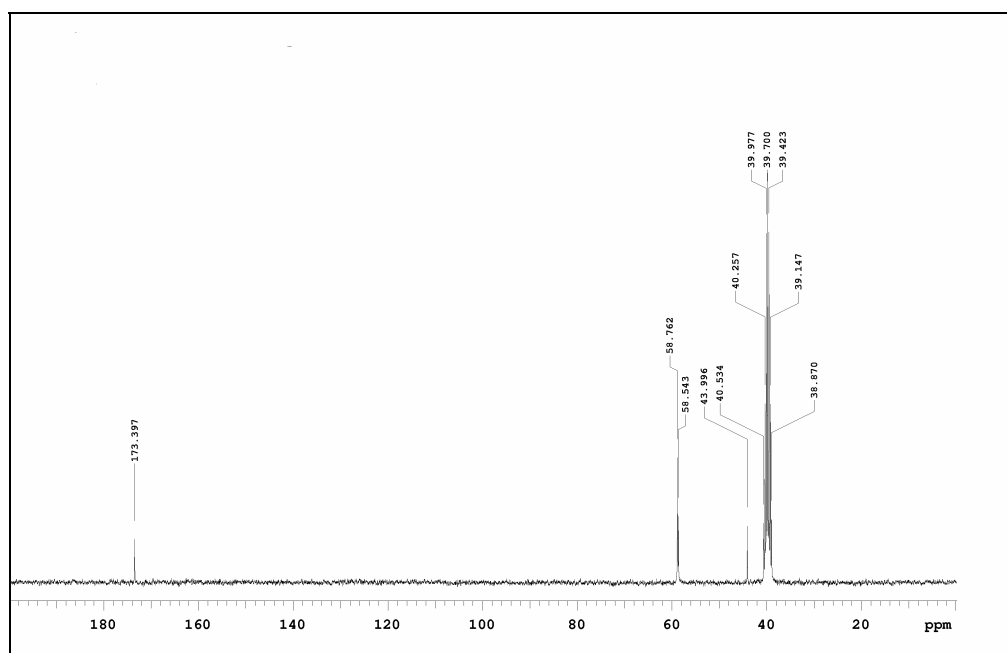
^{13}C -DEPT



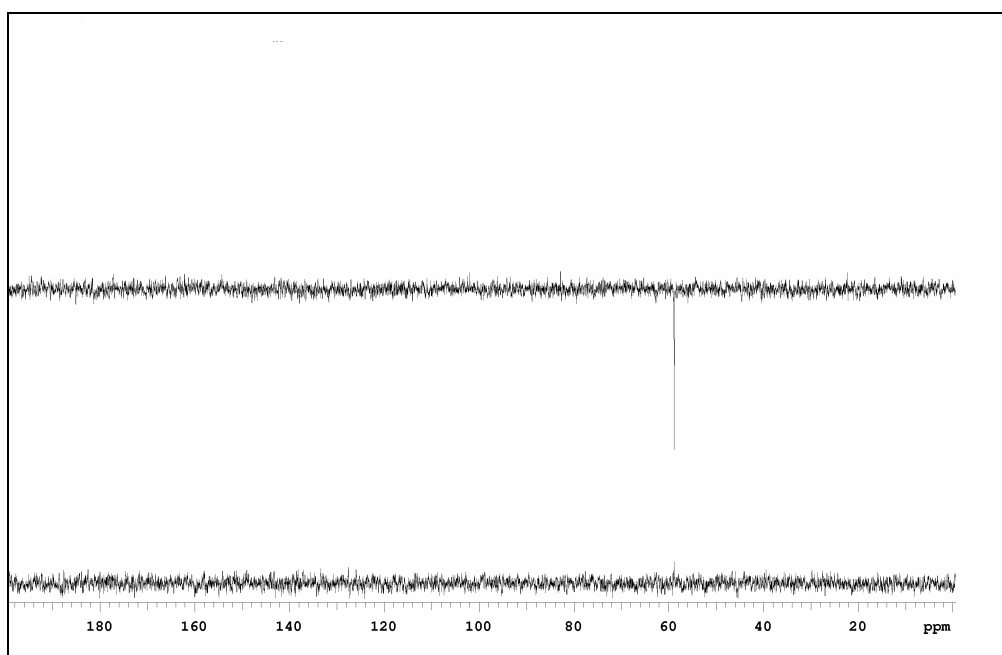
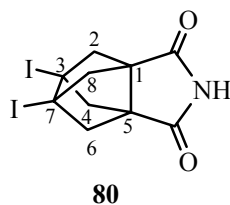
IR (KBr)



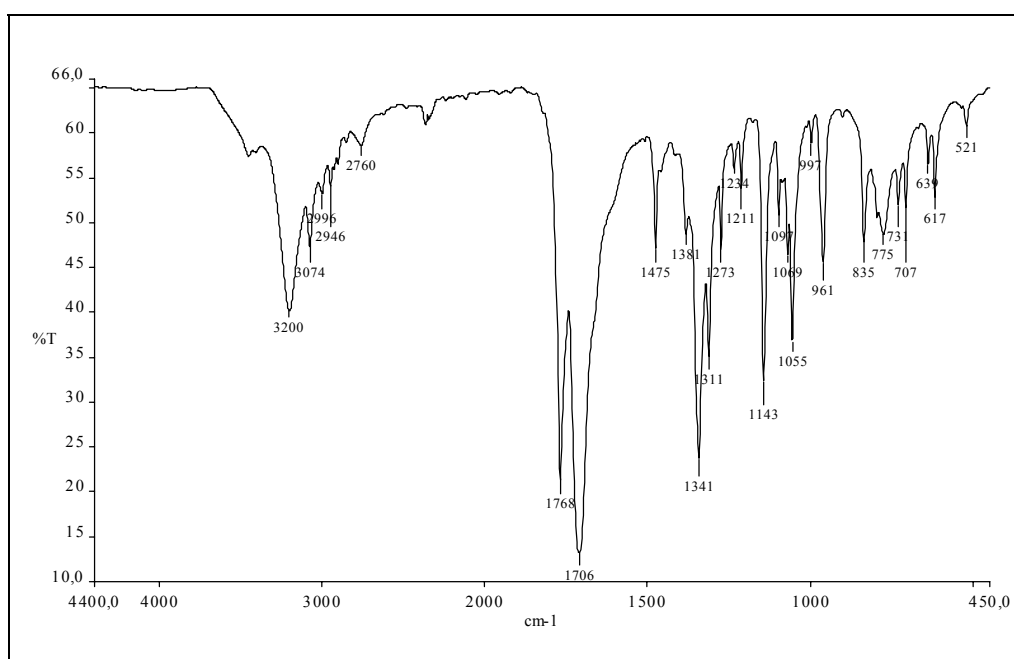
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



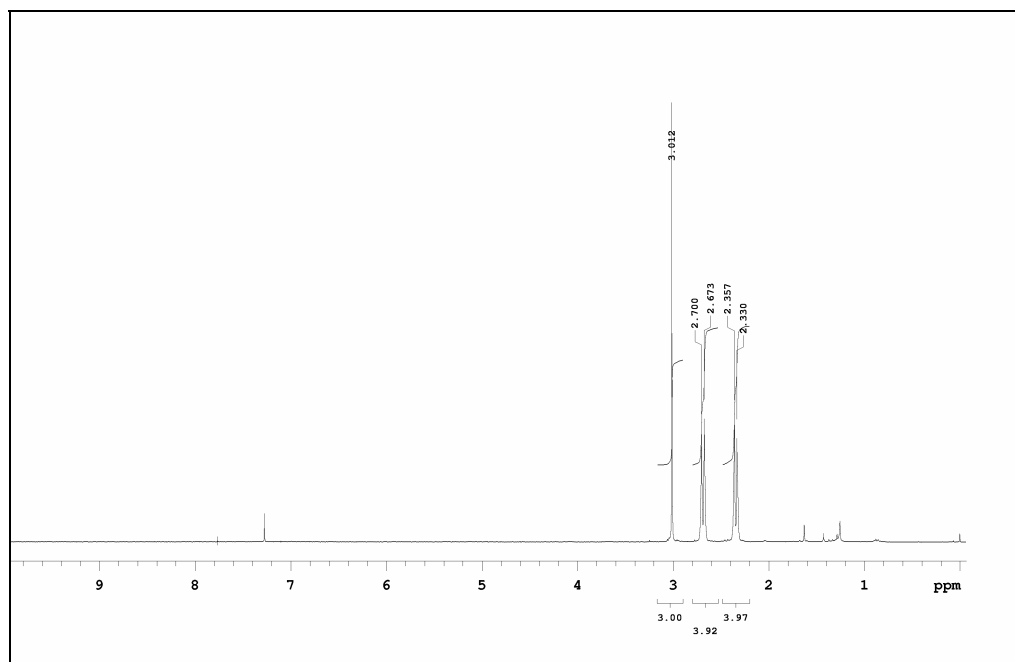
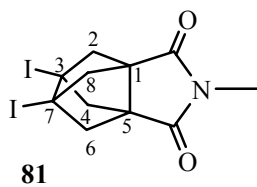
^{13}C -RMN (75.4 MHz, DMSO-d_6)



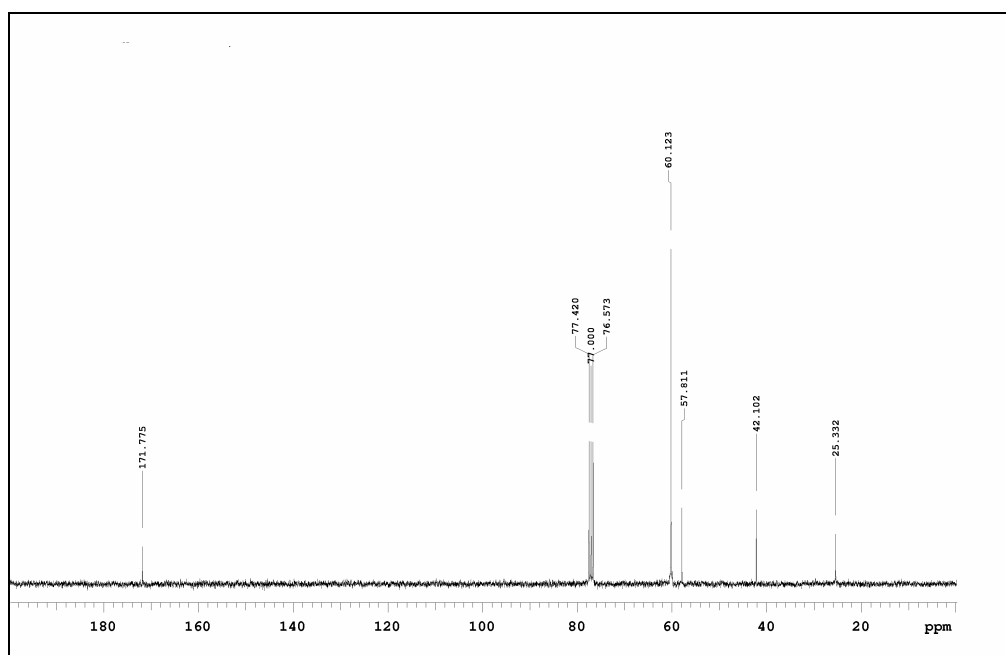
^{13}C -DEPT



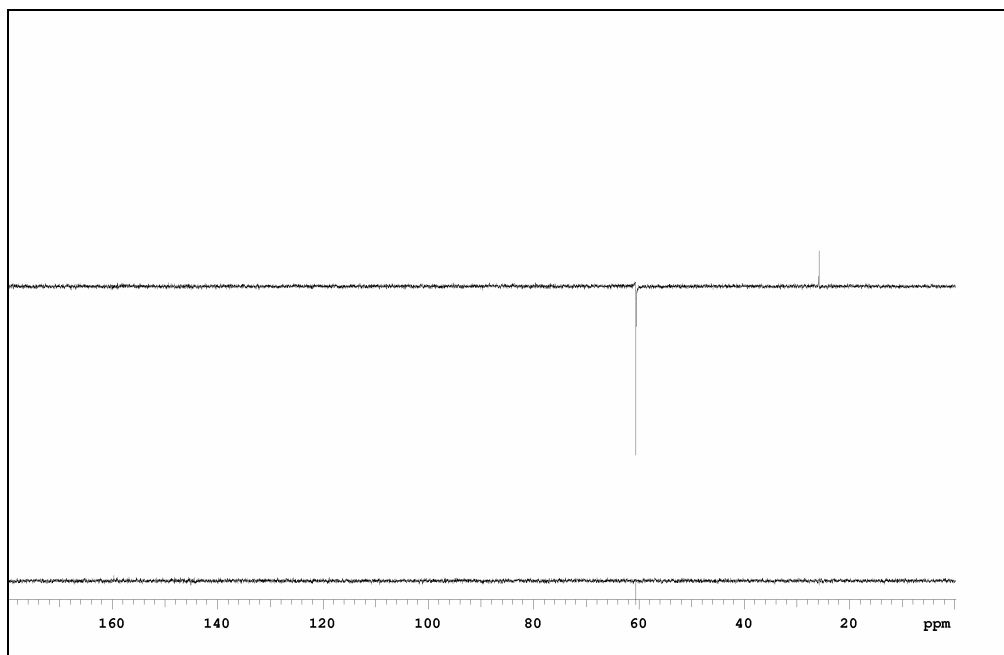
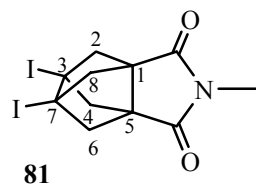
IR (KBr)



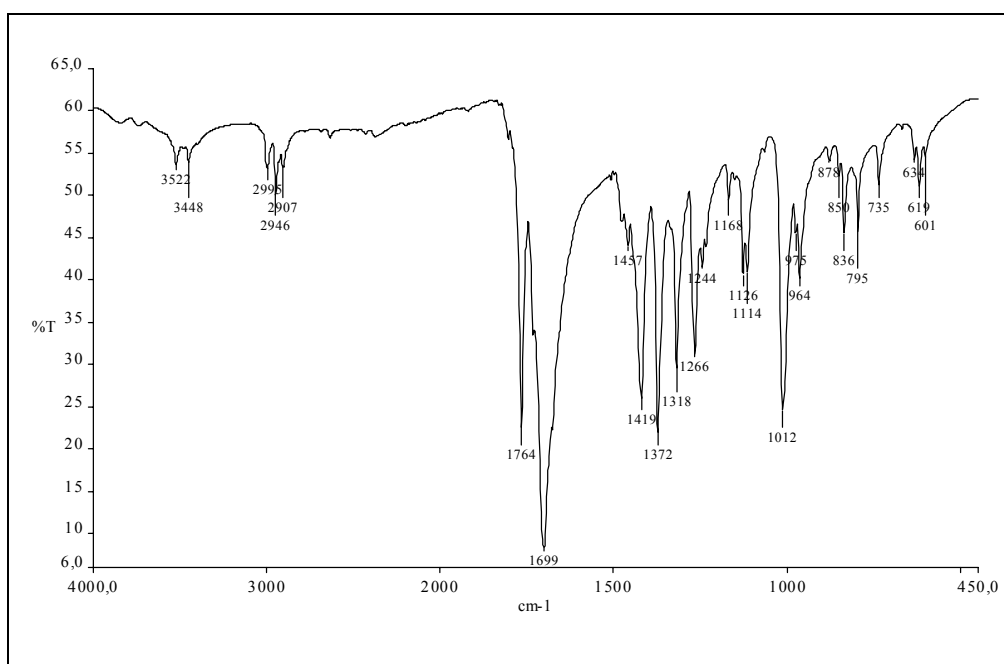
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



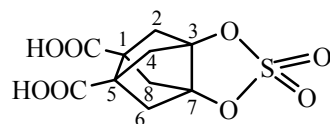
^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3)



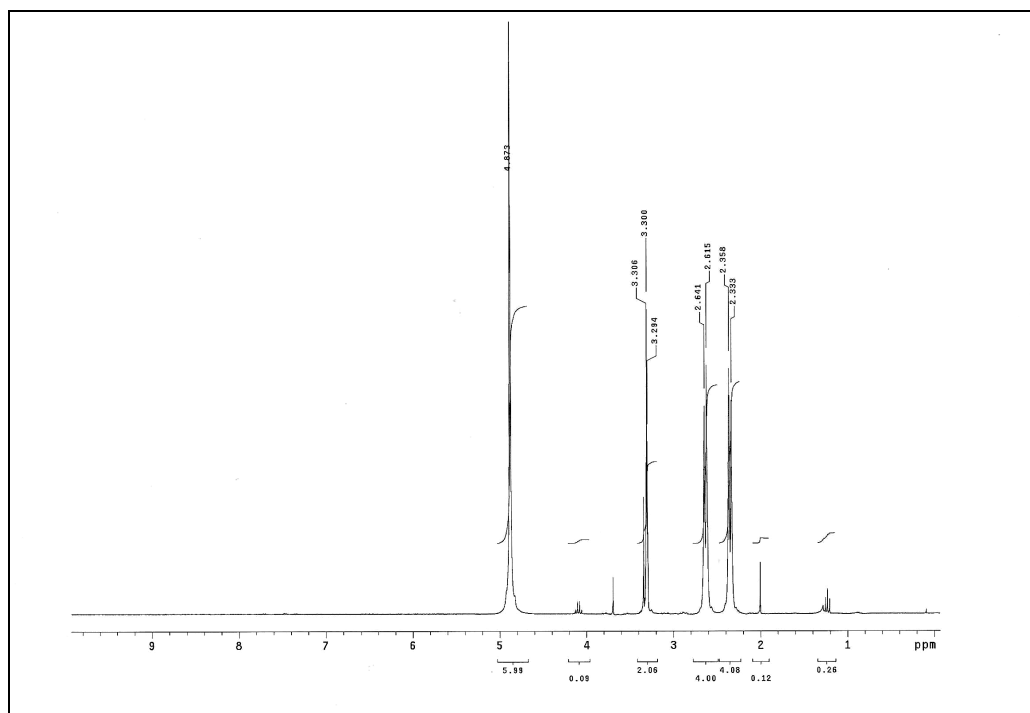
^{13}C -DEPT



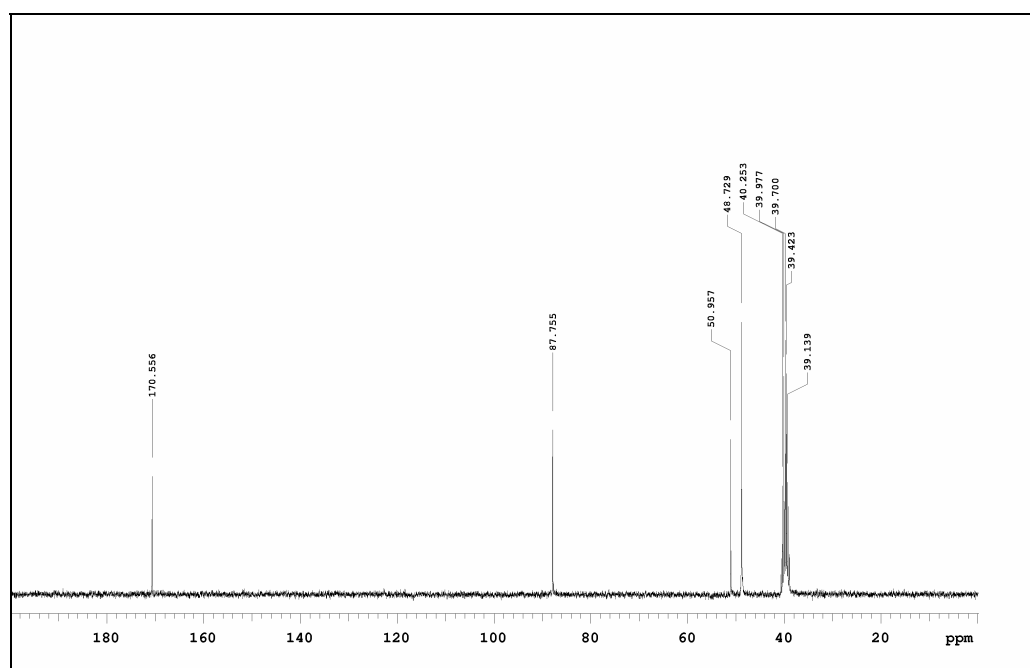
IR (KBr)



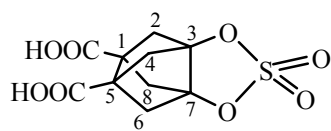
104



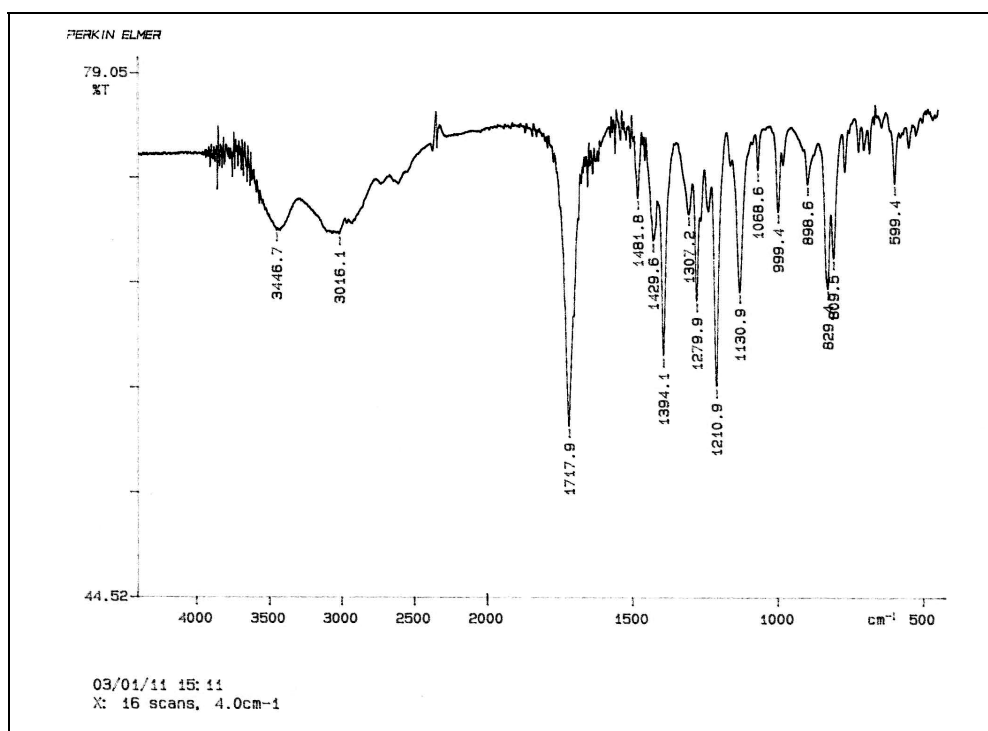
^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD)



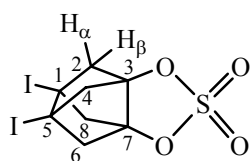
^{13}C -RMN (75.4 MHz, CD_3OD)



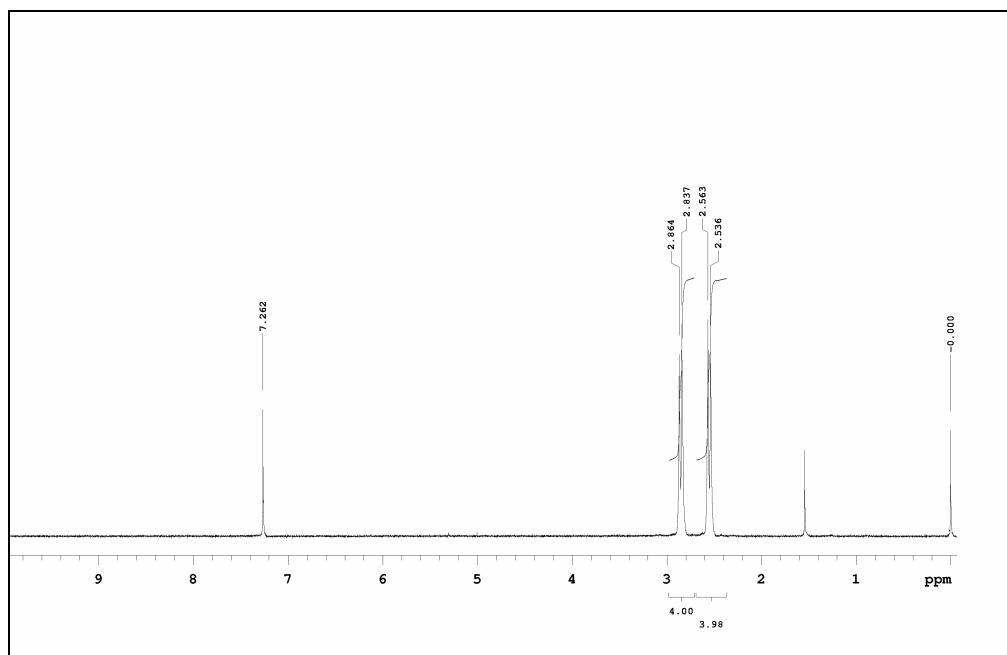
104



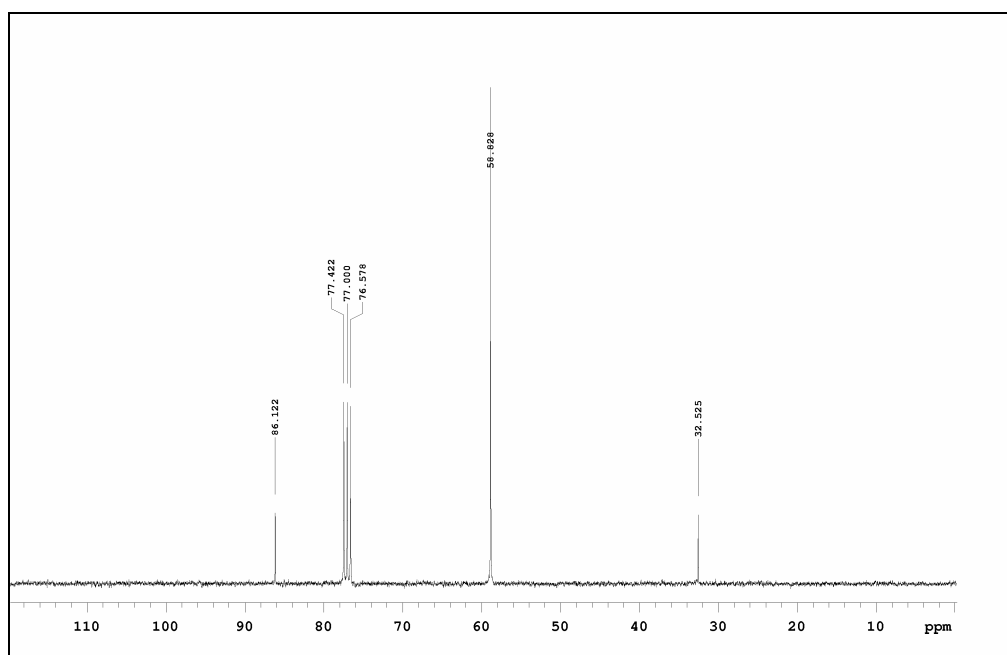
IR (KBr)



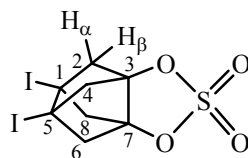
83



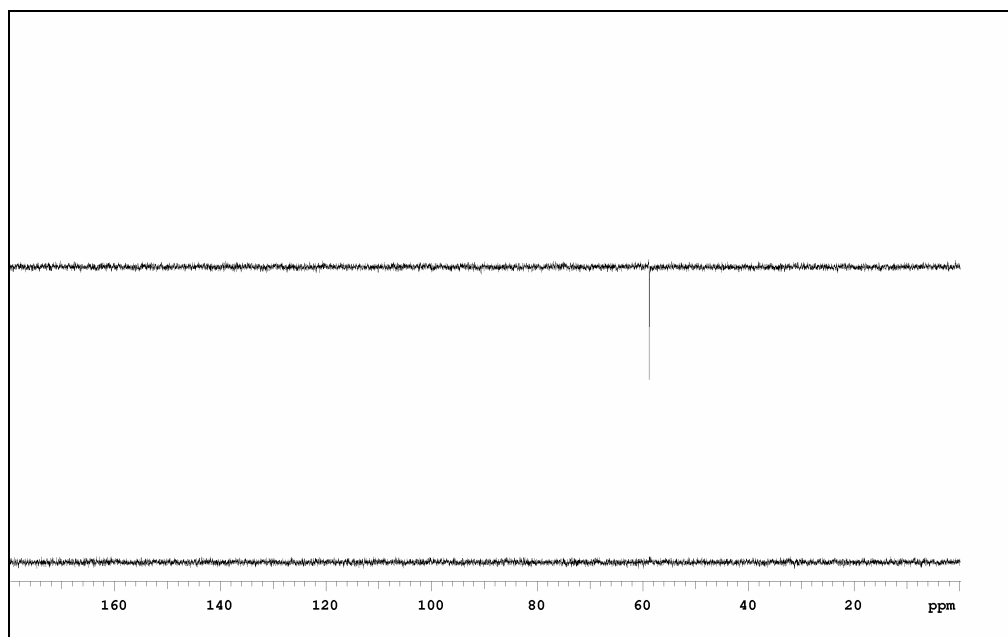
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



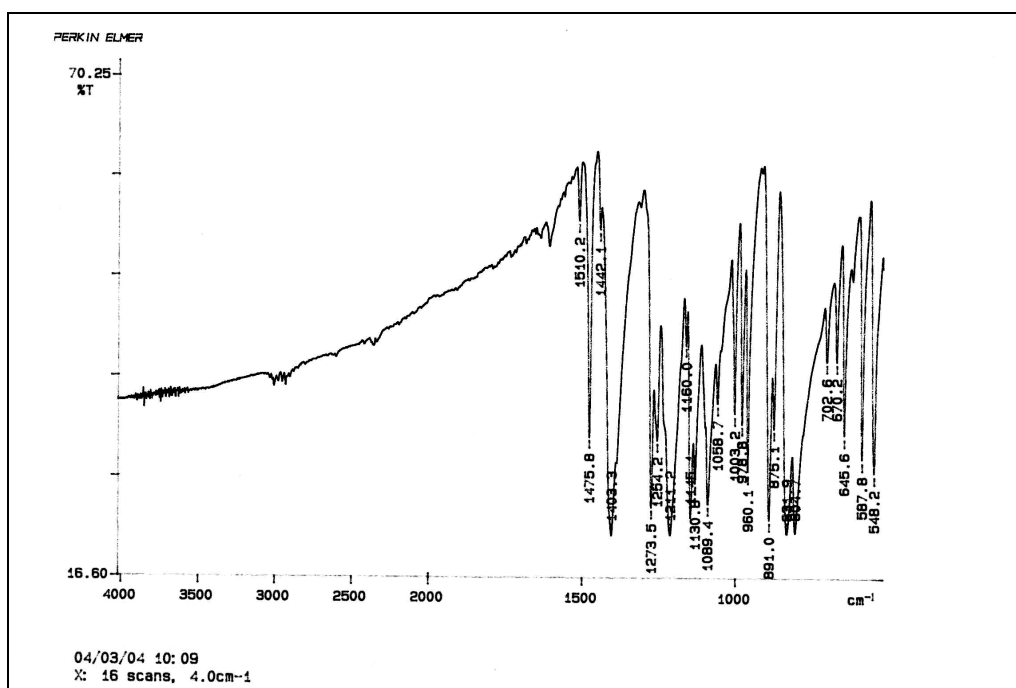
^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3)



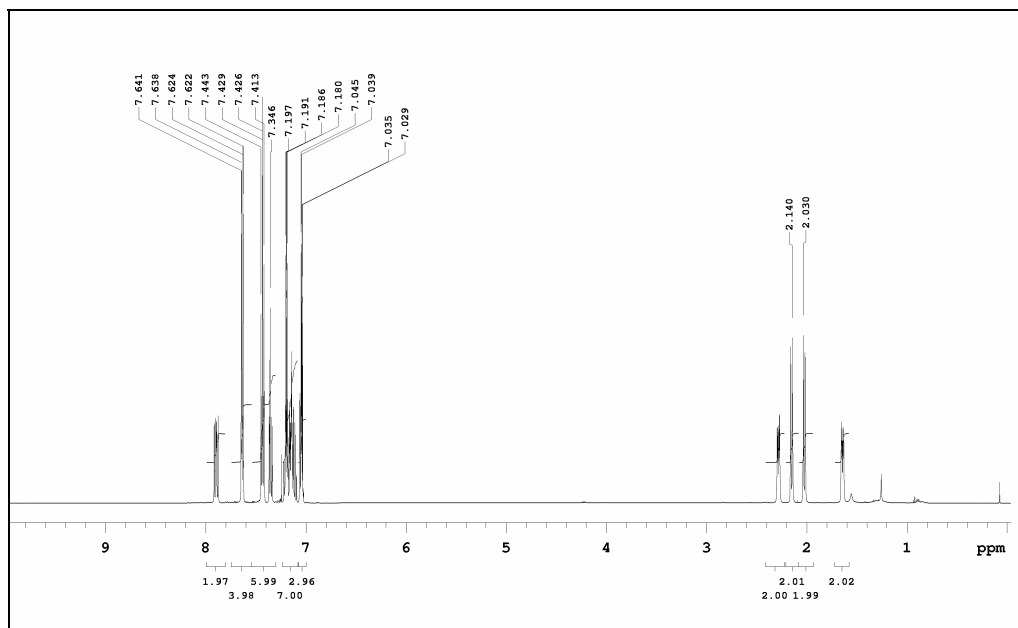
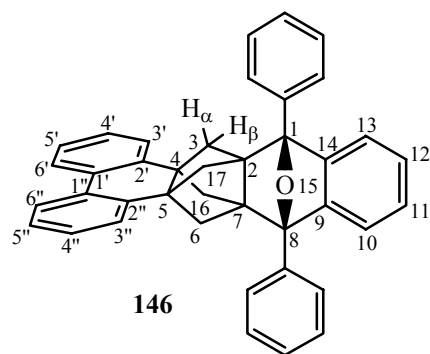
83



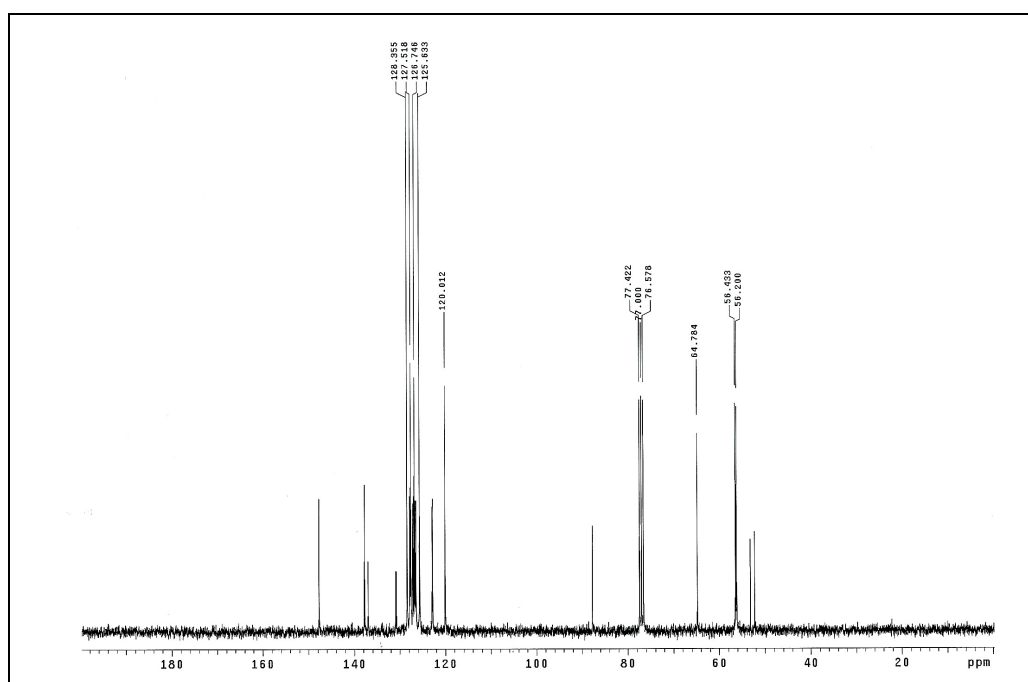
^{13}C -DEPT (75.4 MHz, CDCl_3)



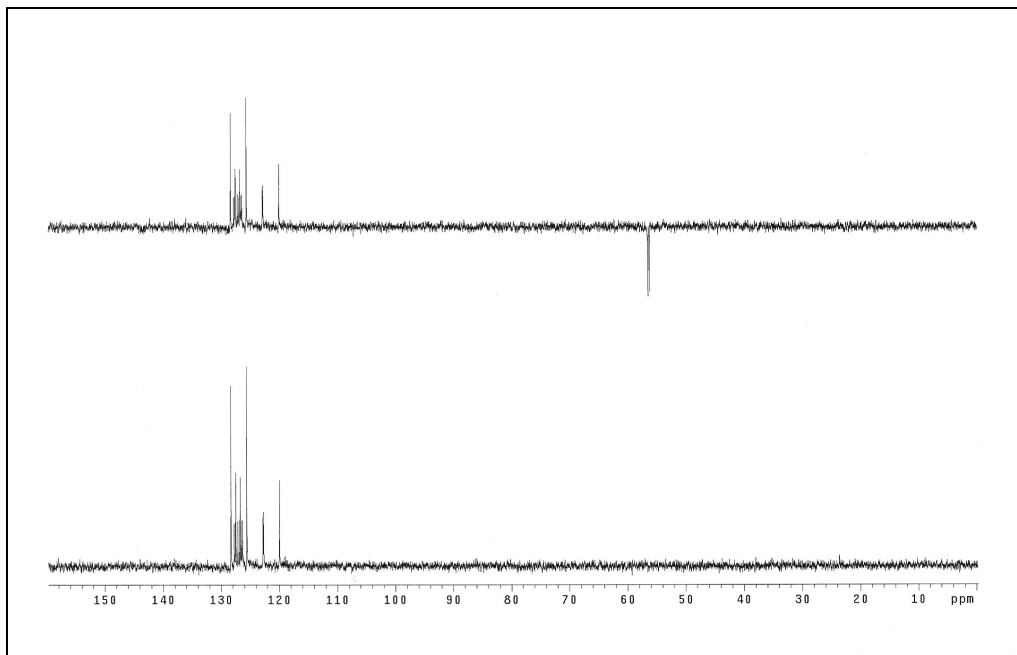
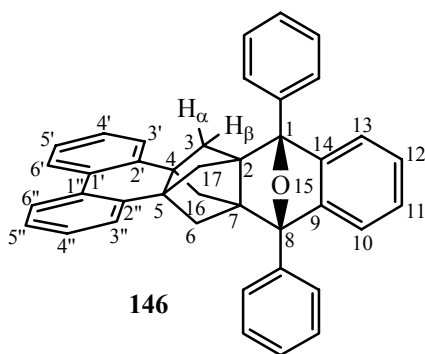
IR (KBr)



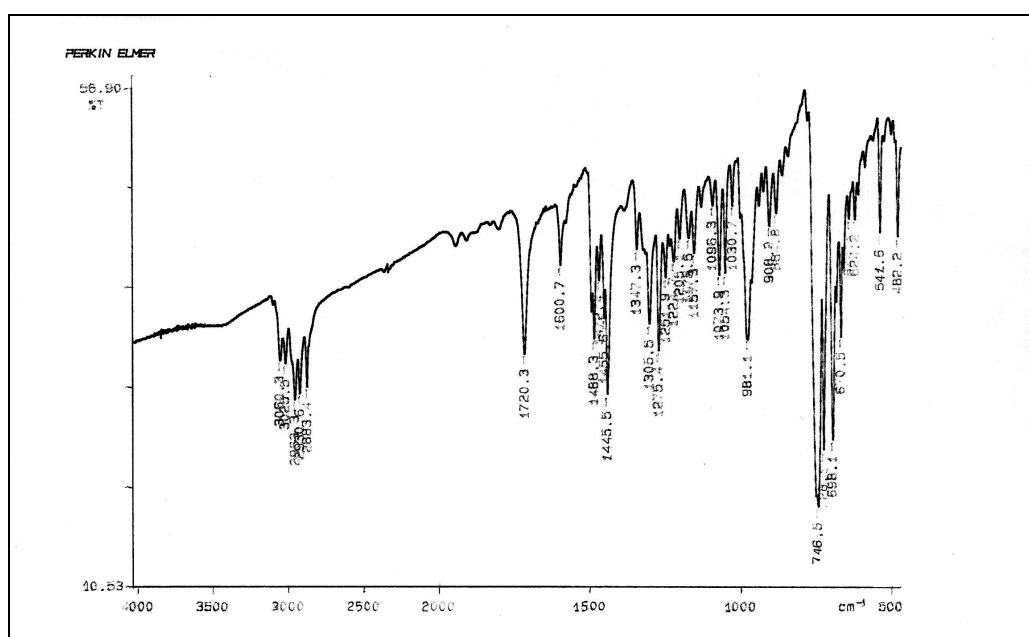
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3)



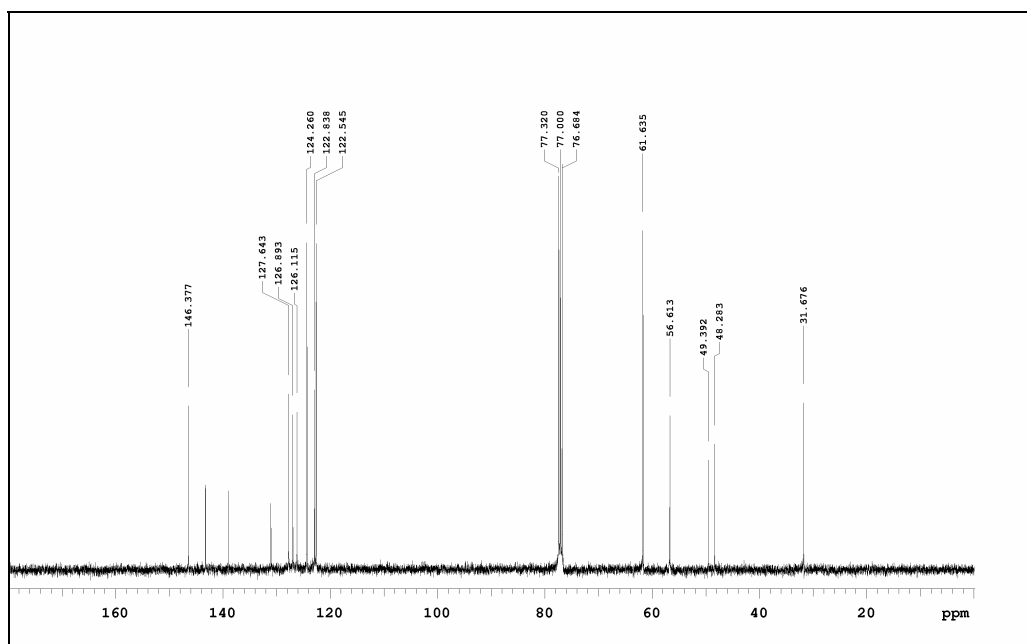
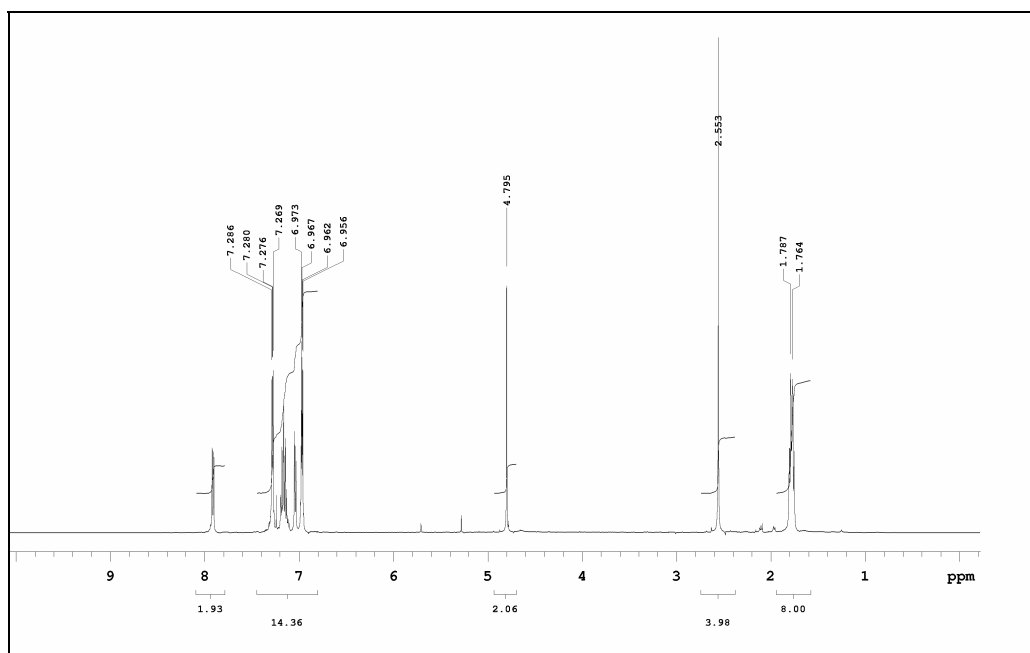
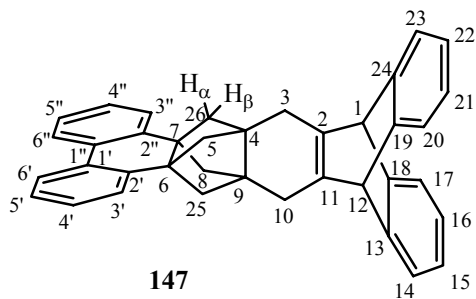
^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3)

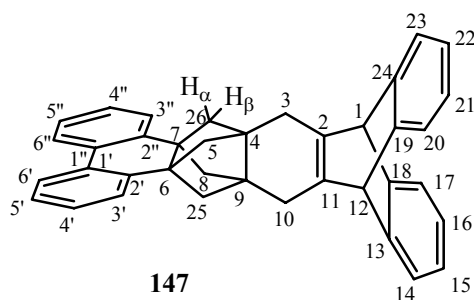


^{13}C -DEPT

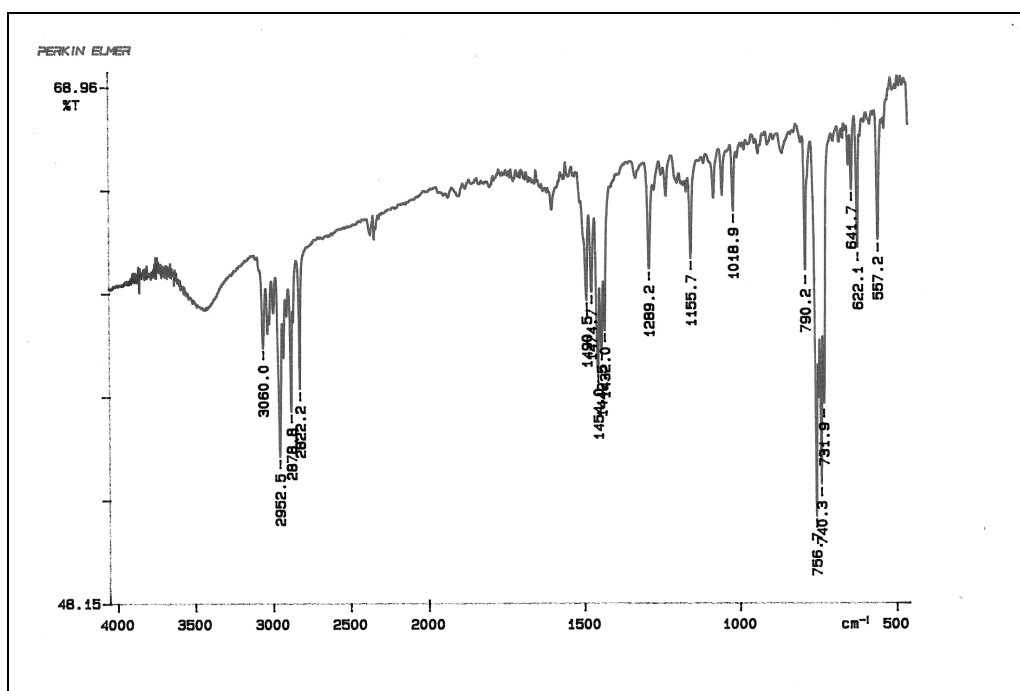


IR (KBr)

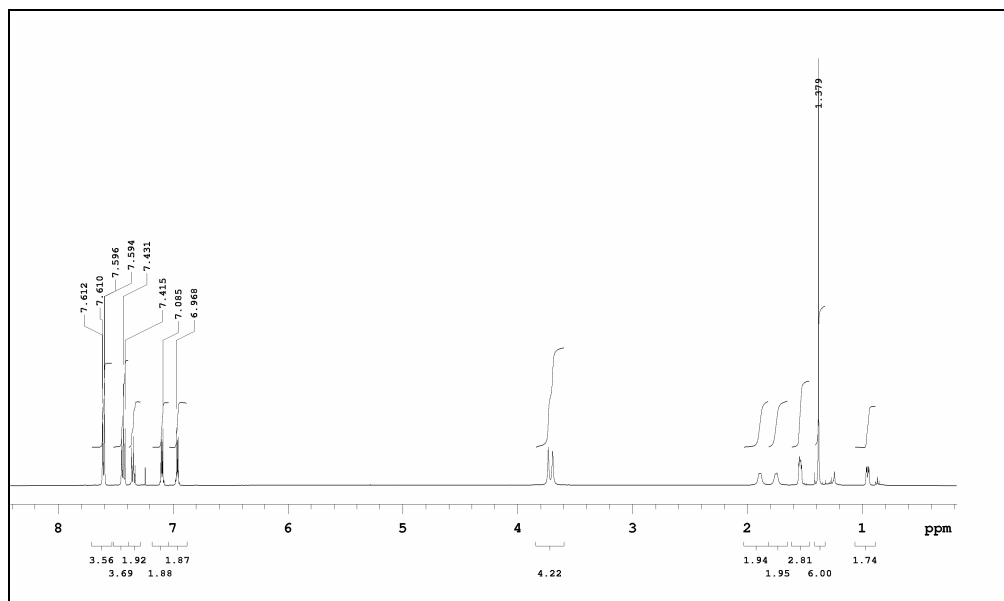
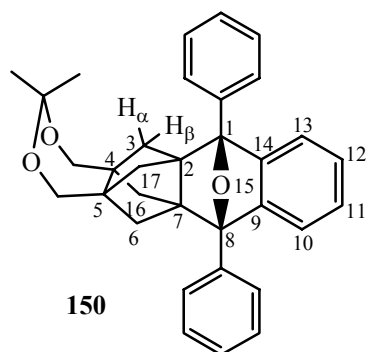




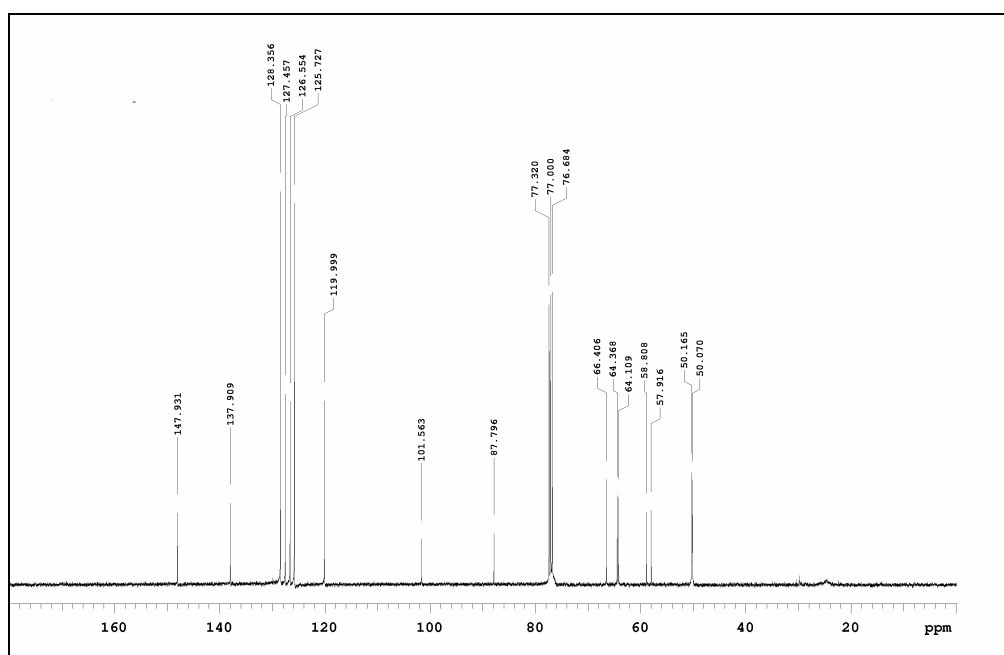
147



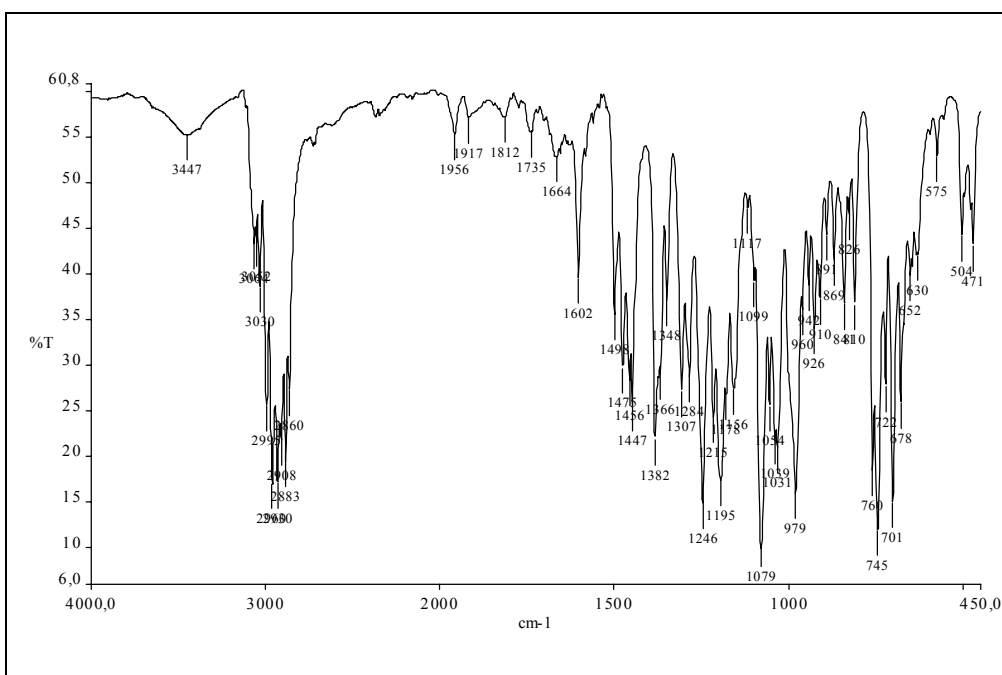
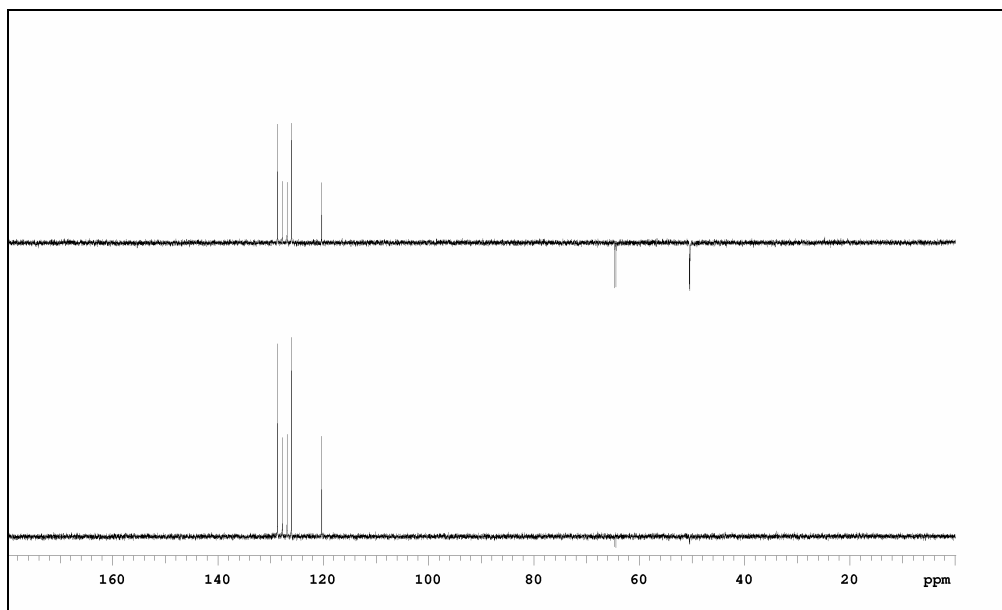
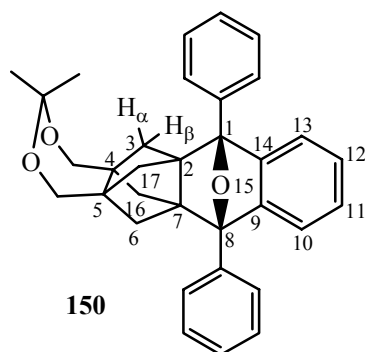
IR (KBr)

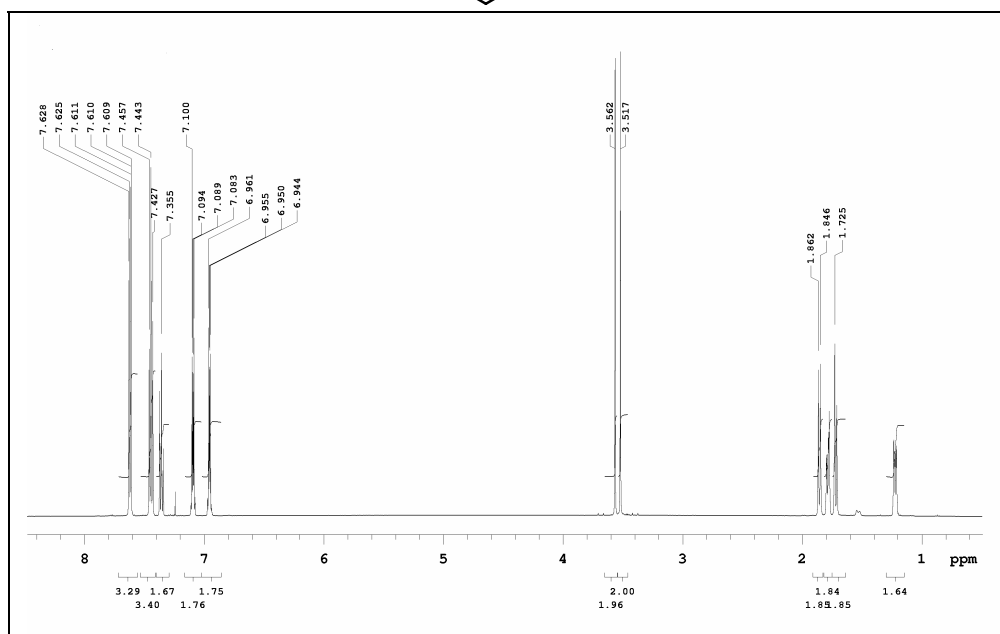
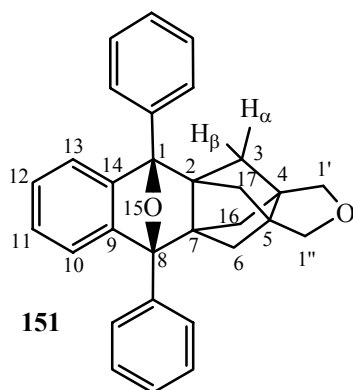


^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3)

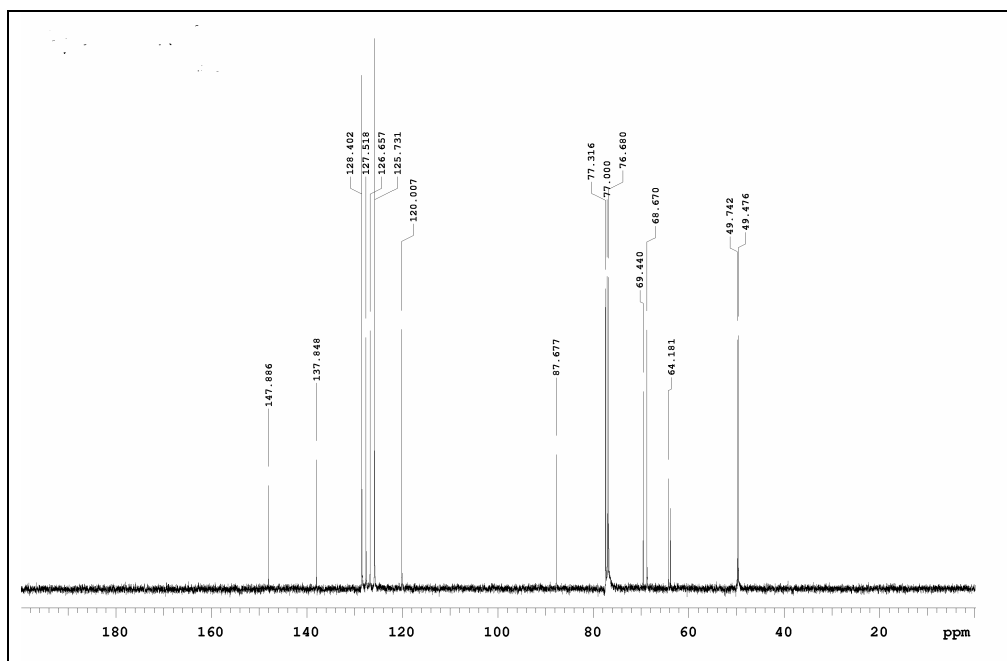


^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3)

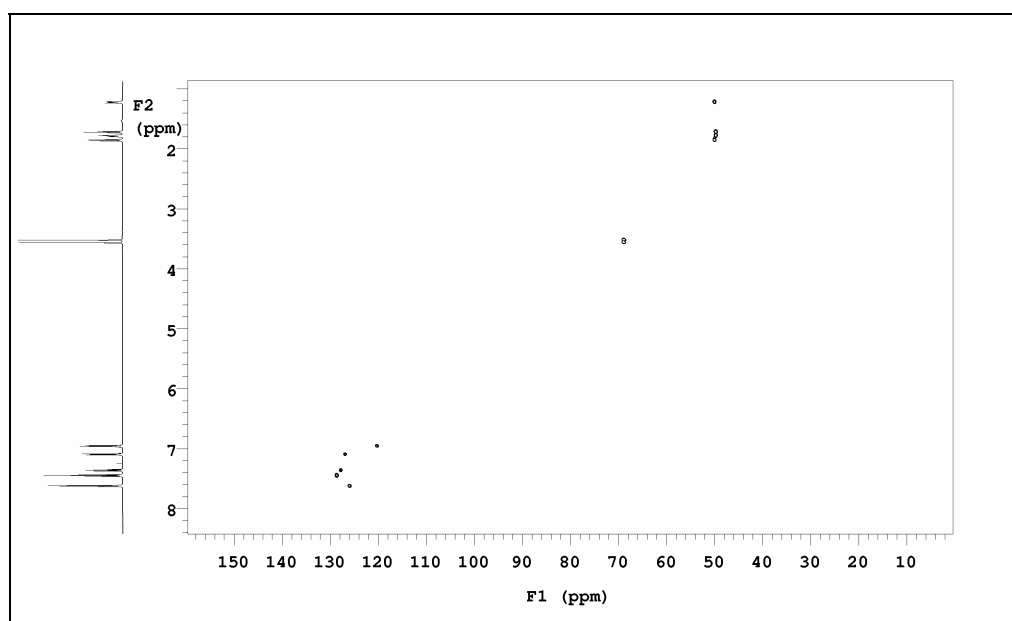
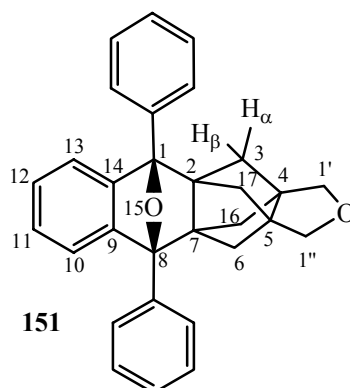




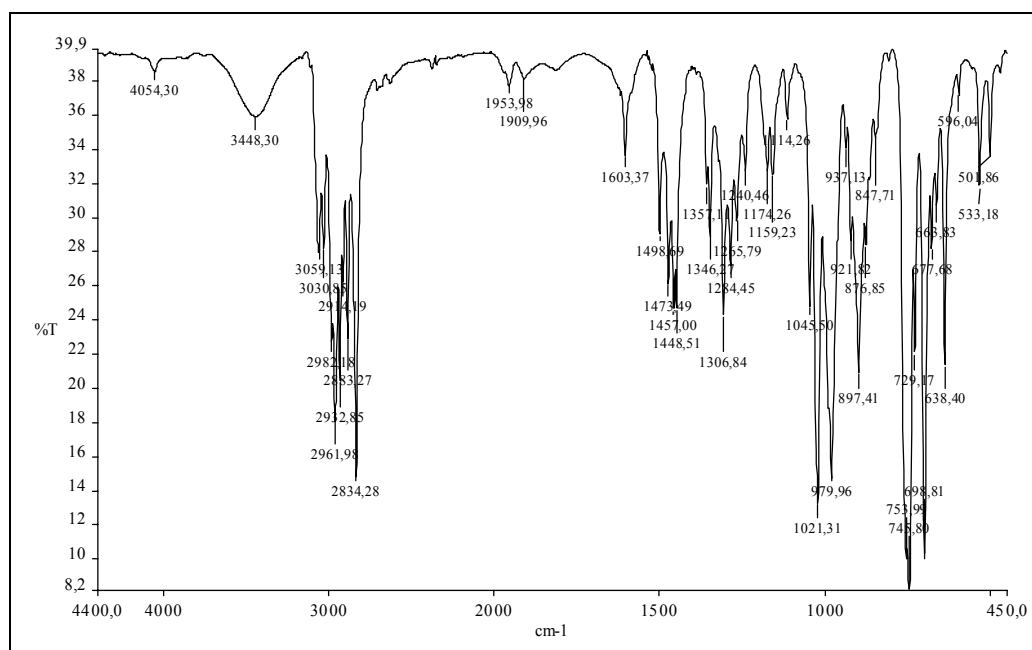
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3)



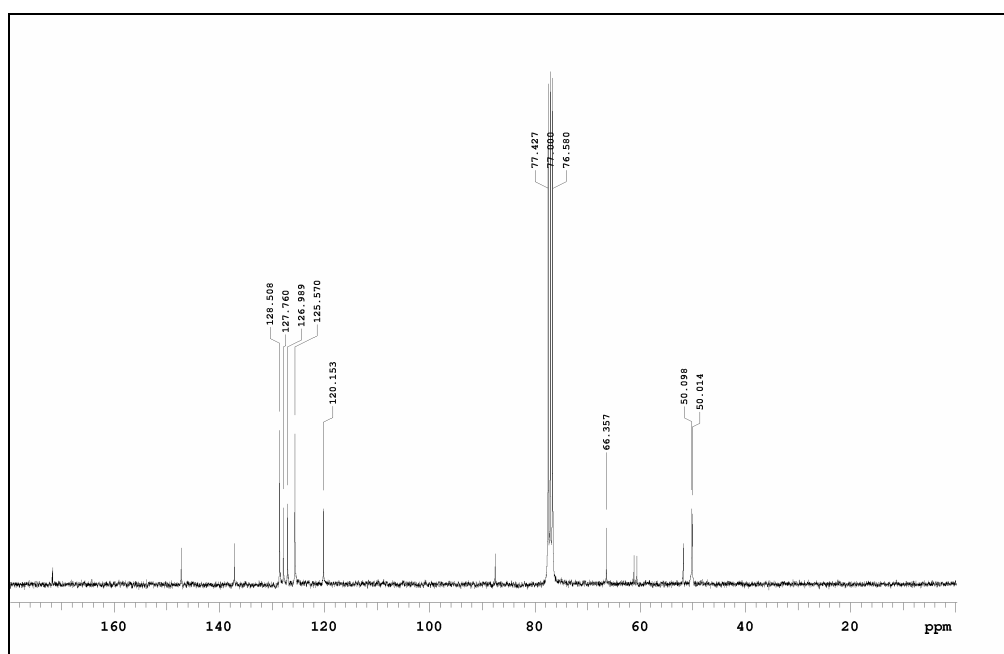
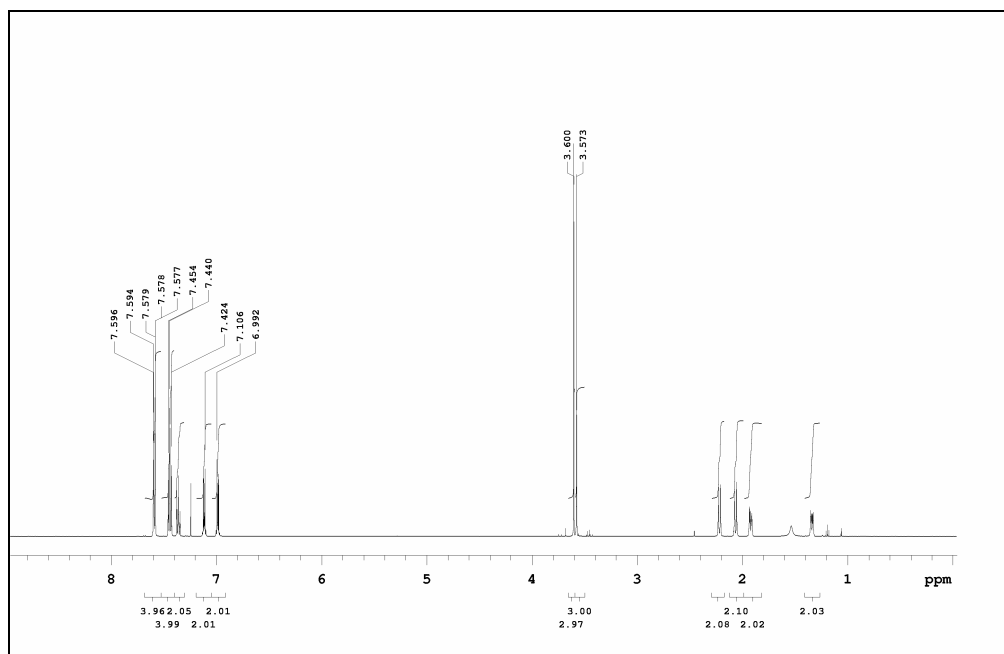
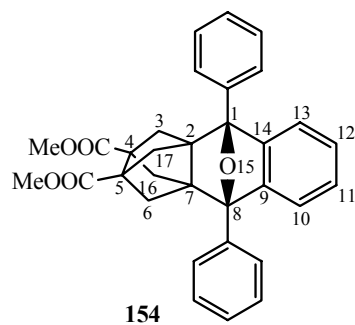
^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3)

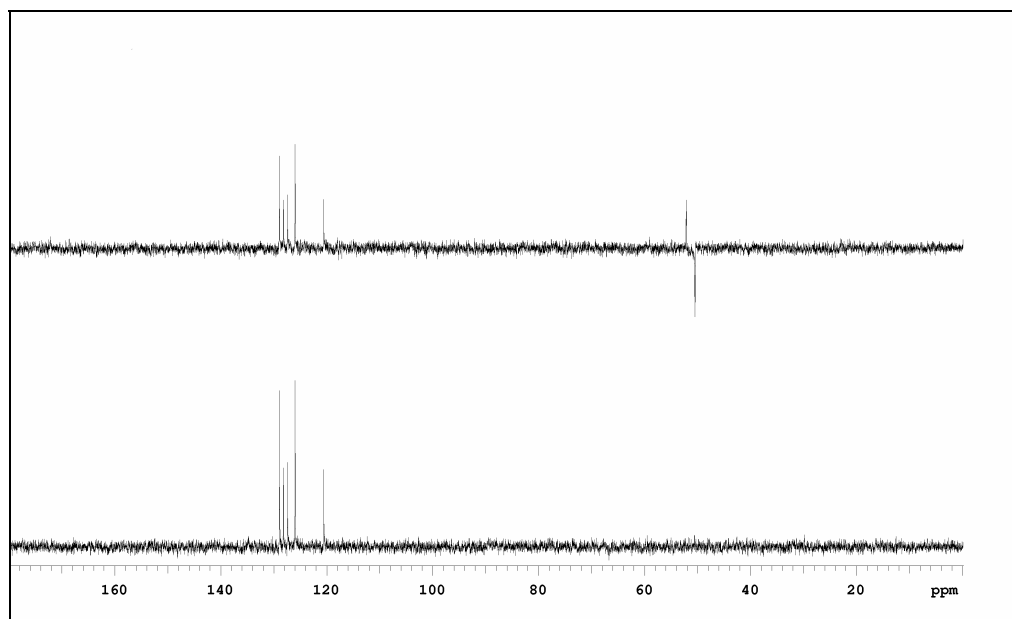
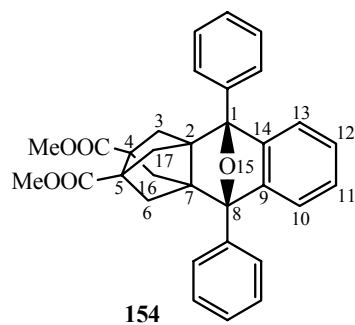


$^1\text{H}-^{13}\text{C}$ -HSQC

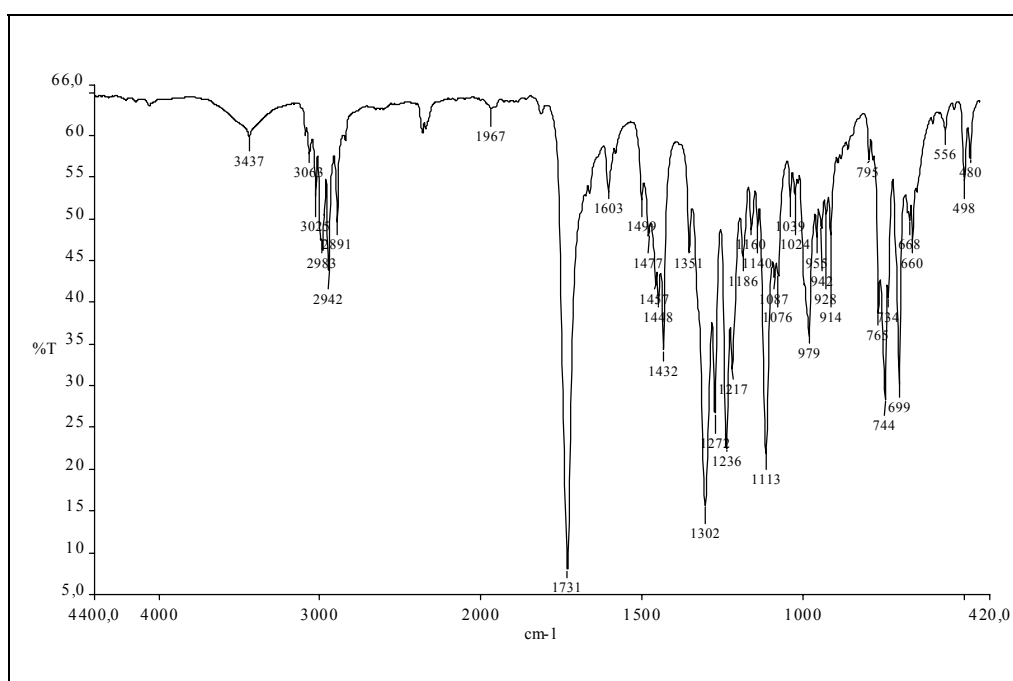


IR (KBr)

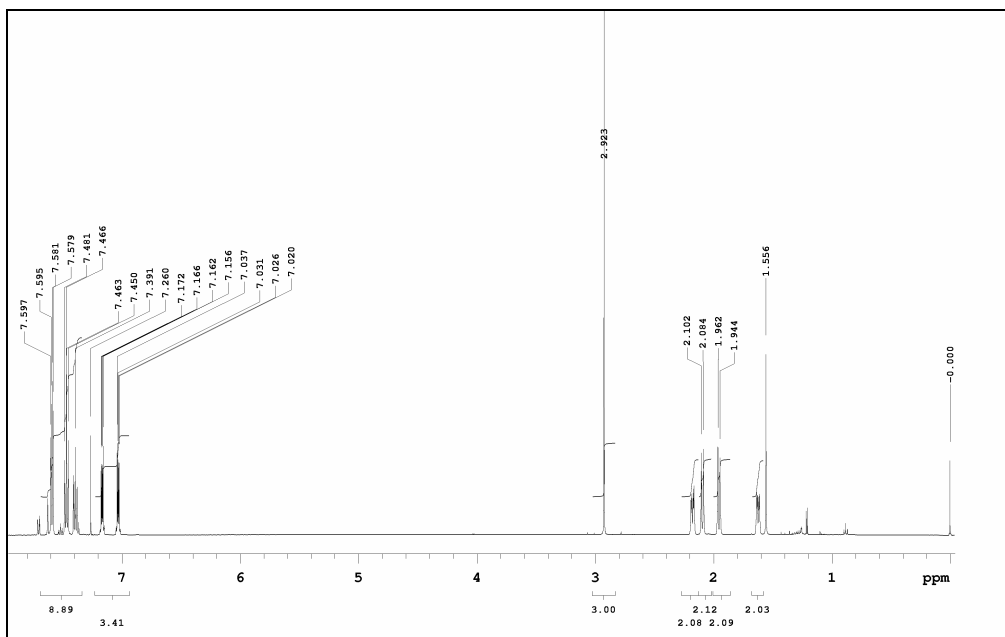
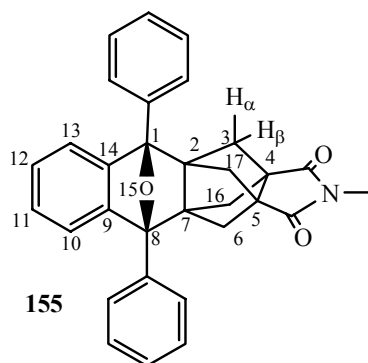




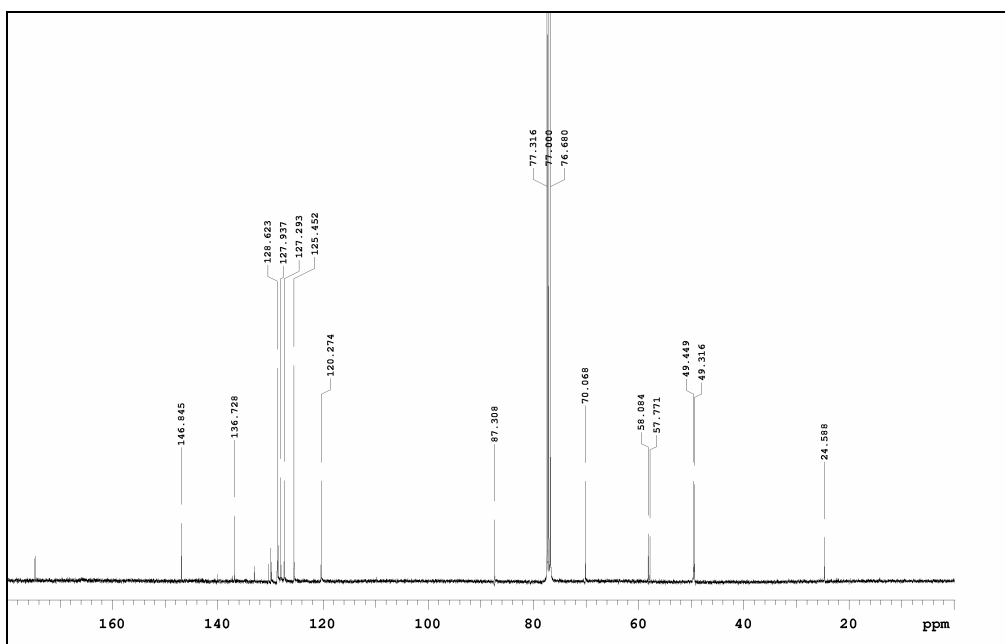
^{13}C -DEPT



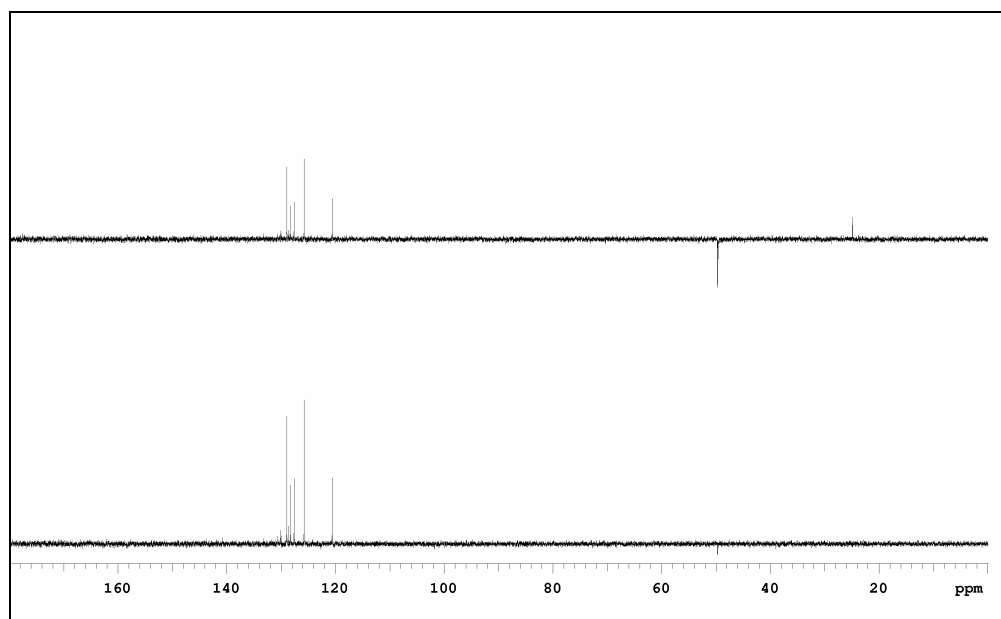
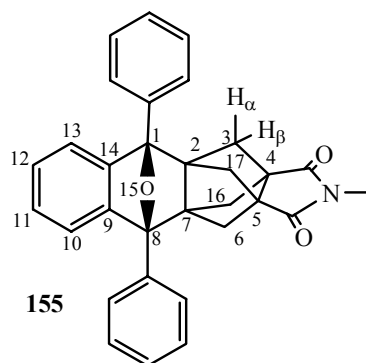
IR (KBr)



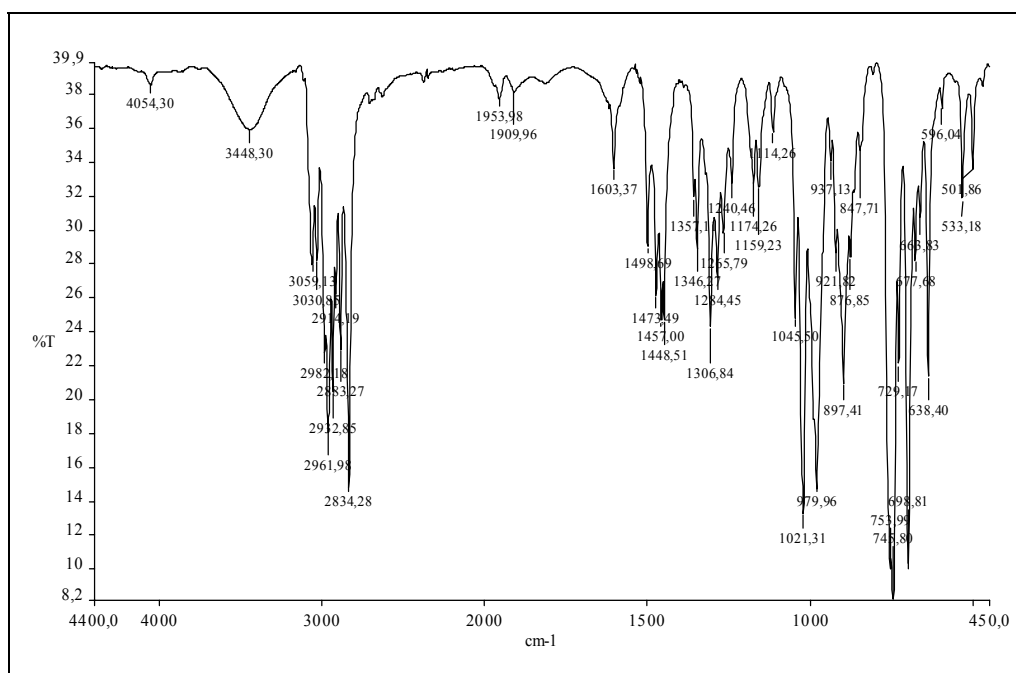
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)



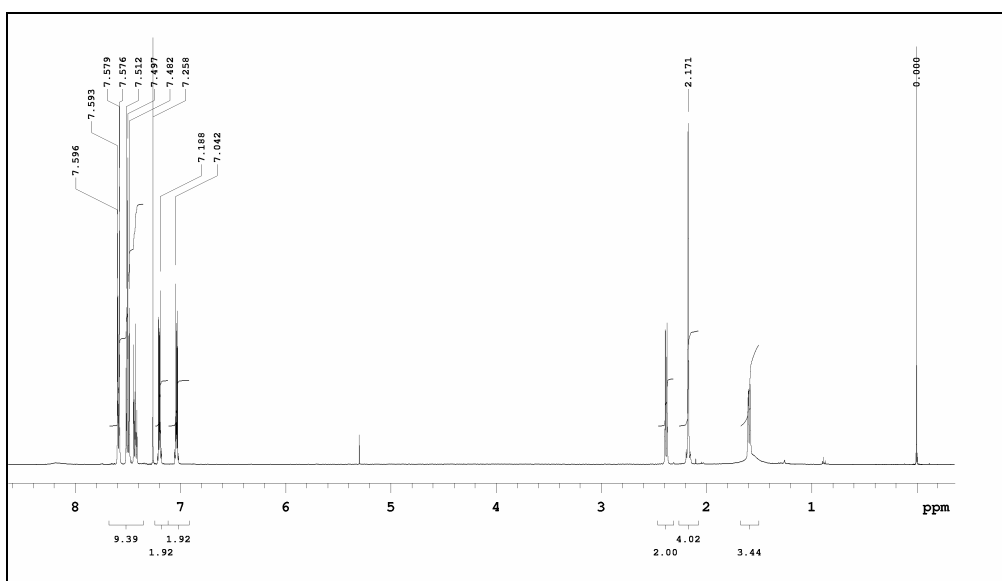
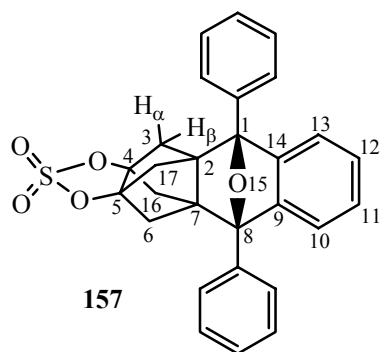
¹³C-RMN (100.6 MHz, CDCl₃)



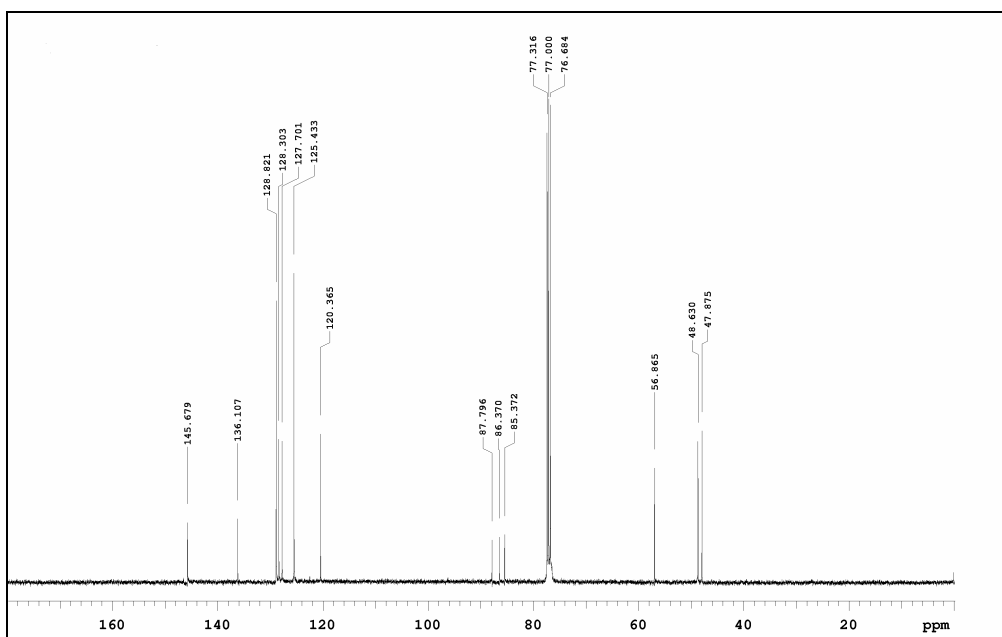
^{13}C -DEPT



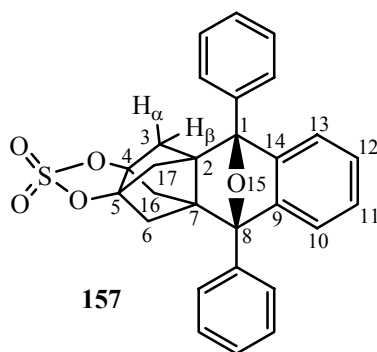
IR (KBr)



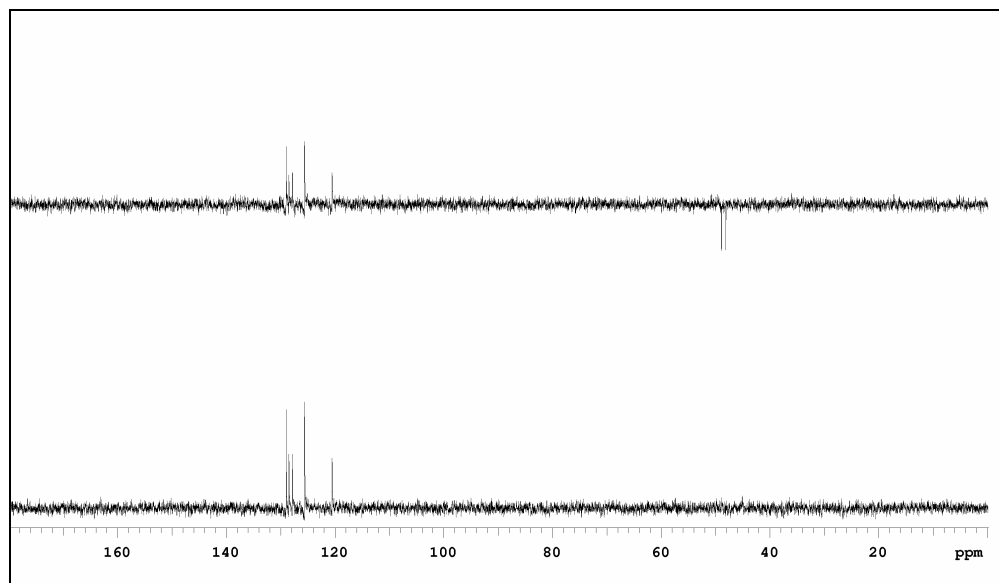
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)



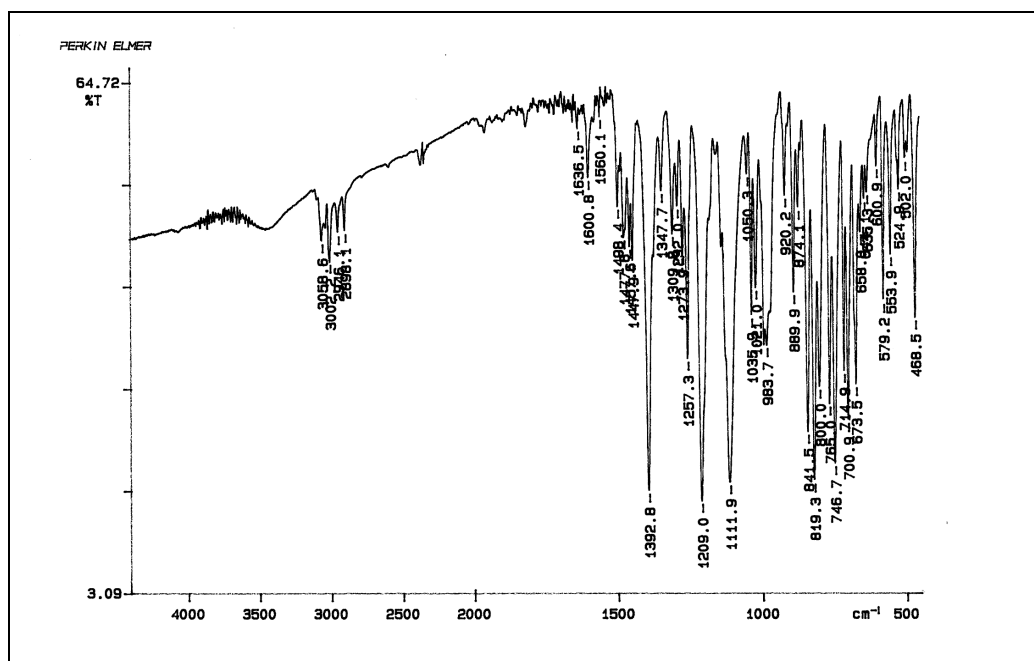
¹³C-RMN (100.6 MHz, CDCl₃)



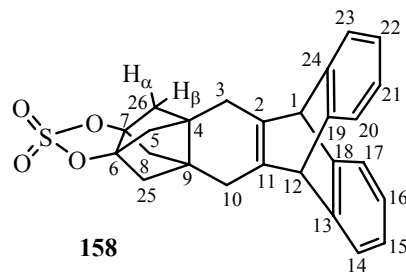
157



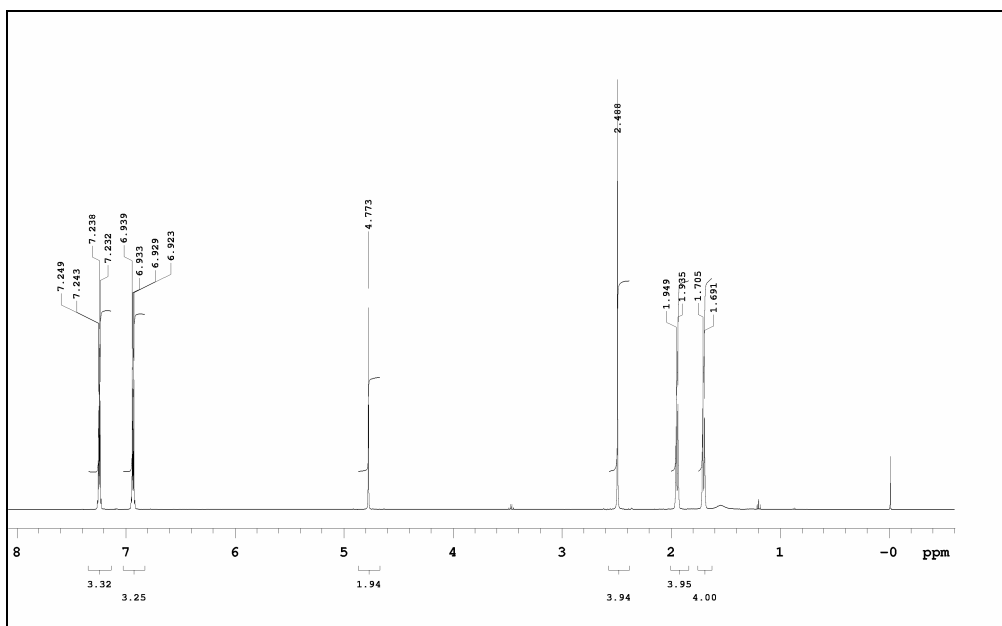
¹³C-DEPT



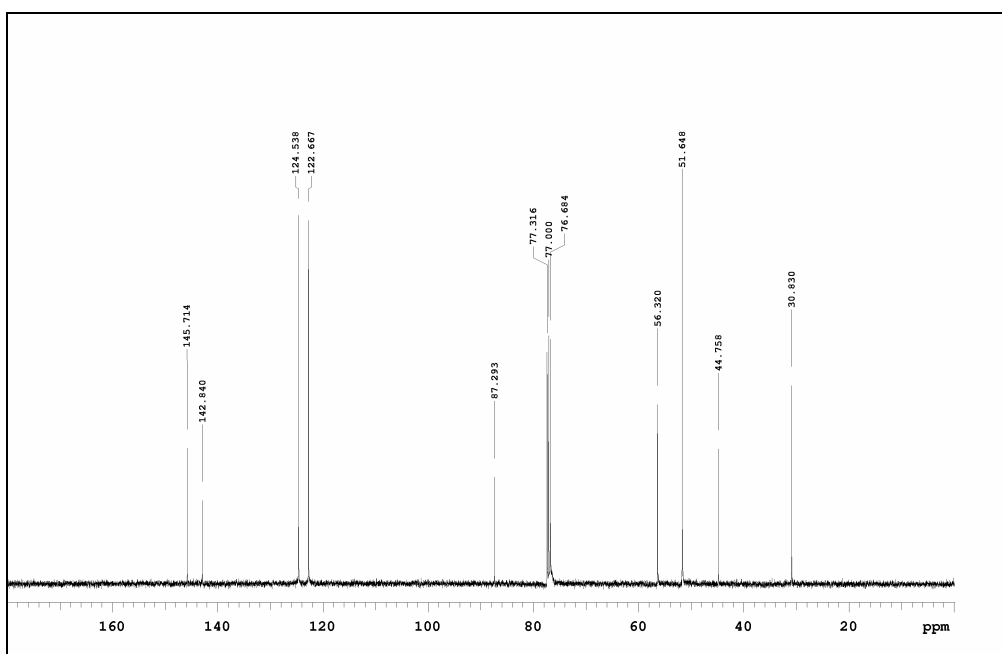
IR (KBr)



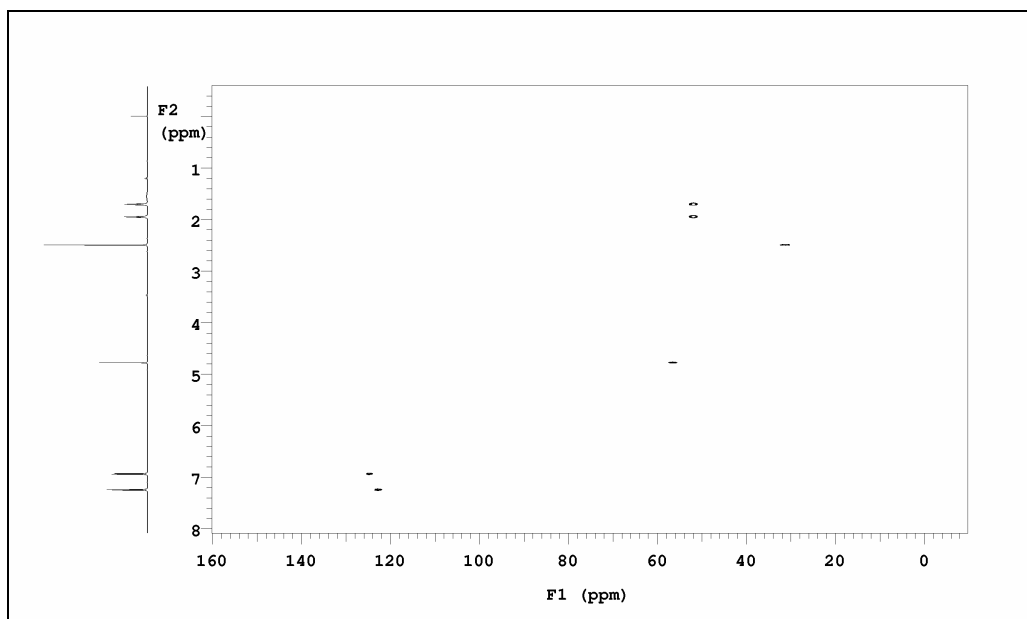
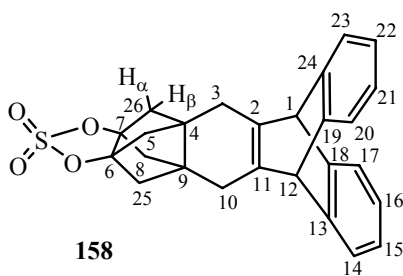
158



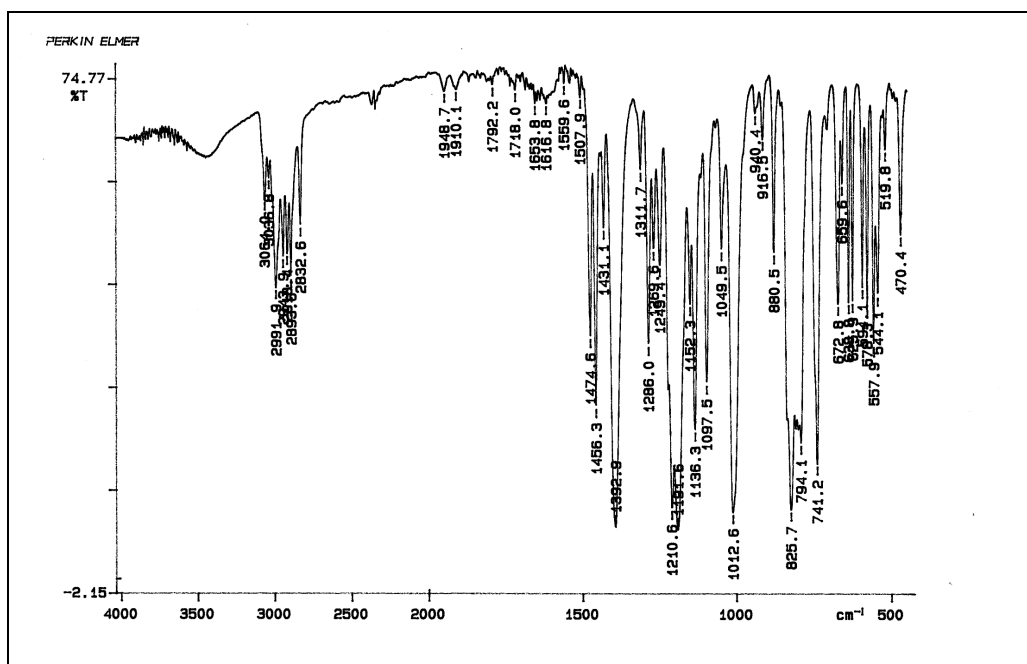
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)



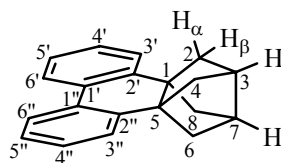
¹³C-RMN (100.6 MHz, CDCl₃)



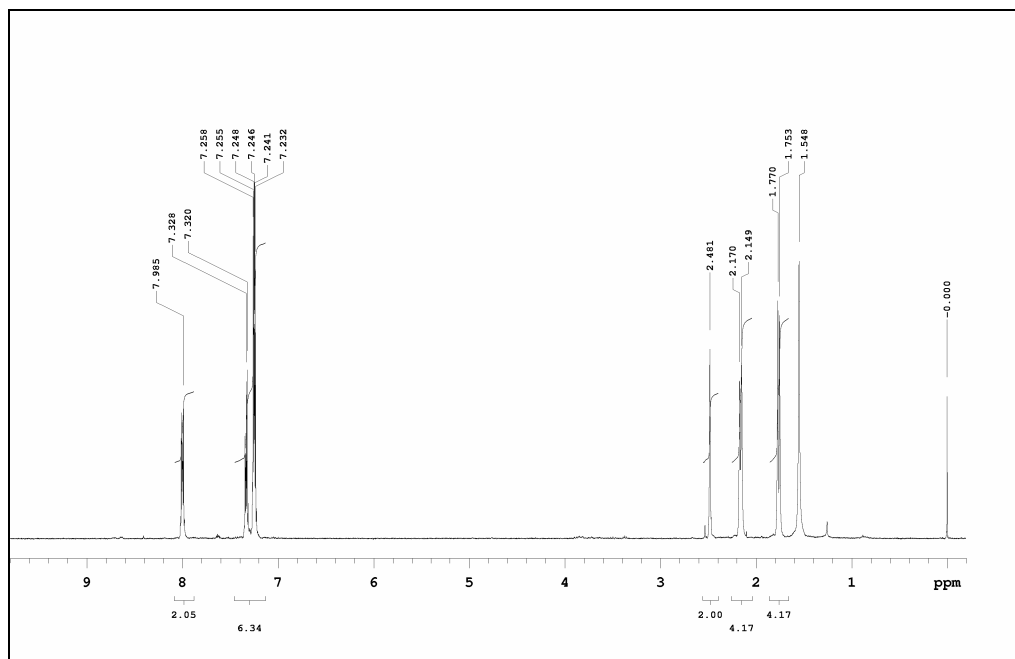
^1H - ^{13}C -HSQC



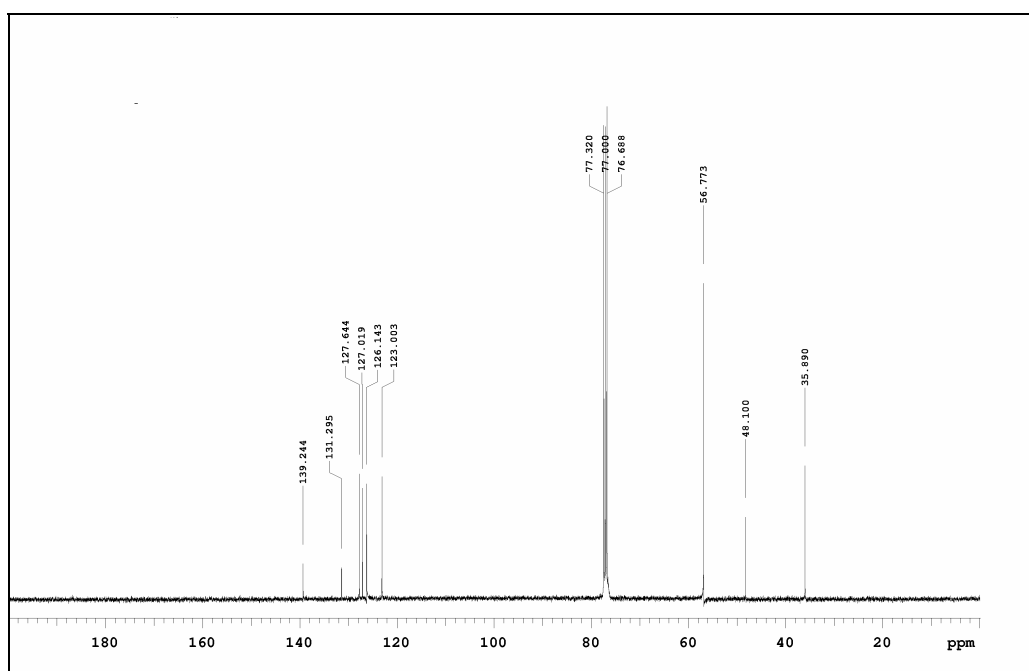
IR (KBr)



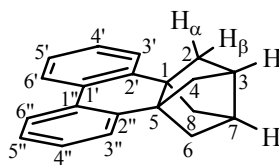
162



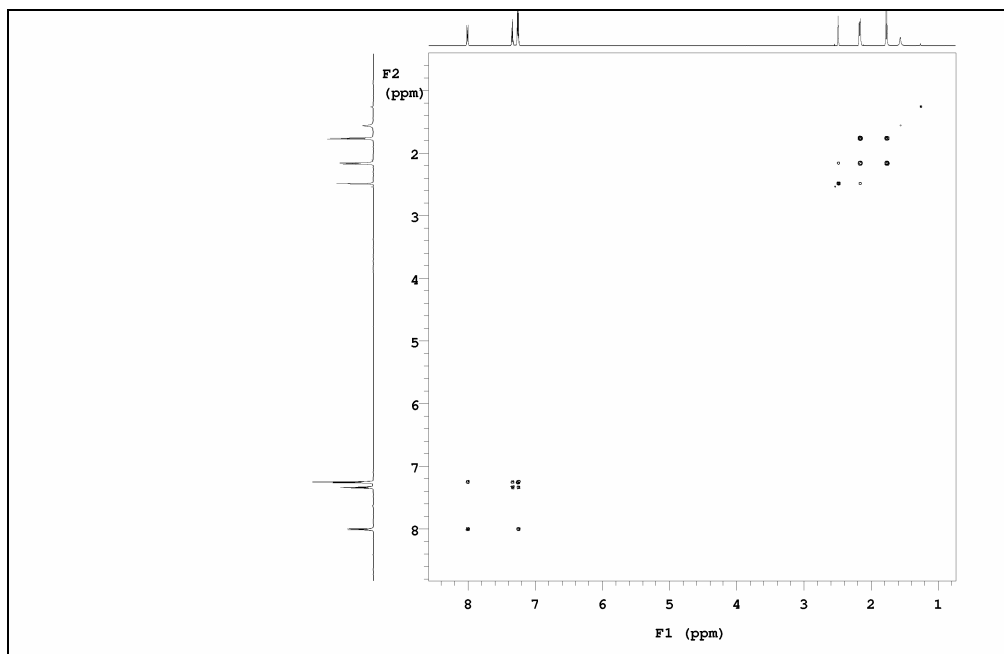
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3)



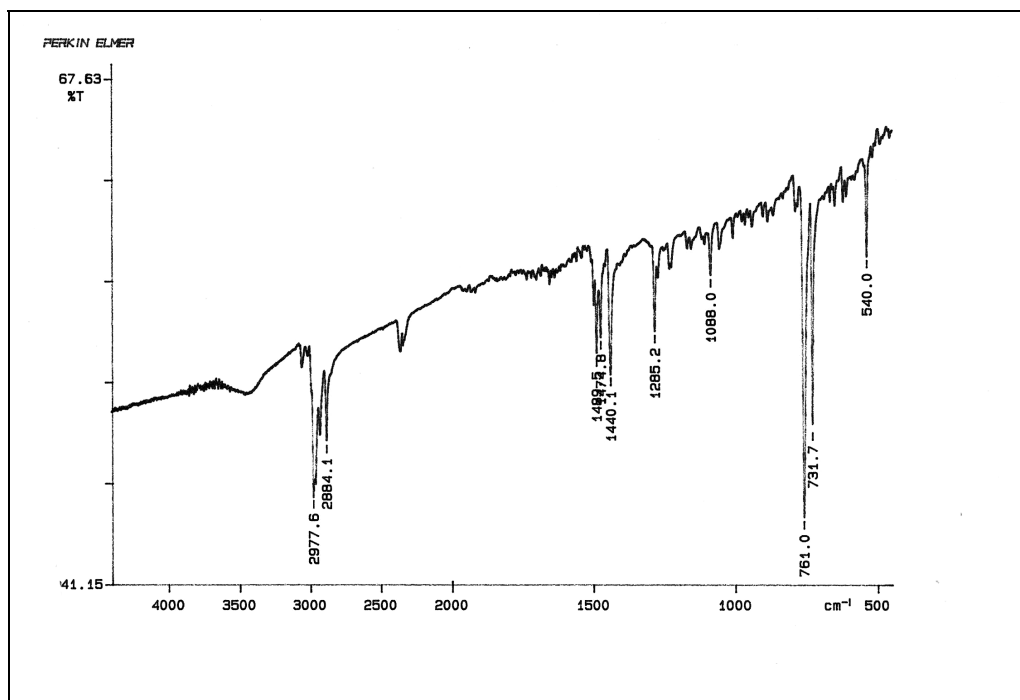
^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3)



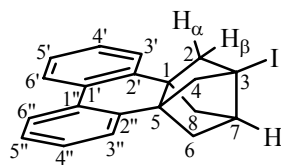
162



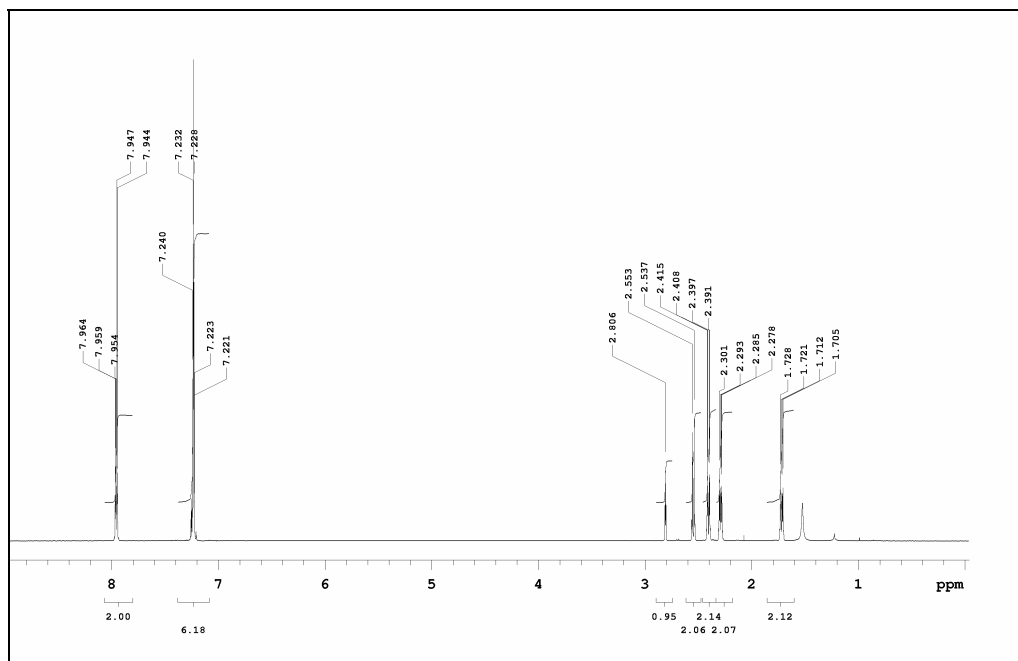
¹H-¹H-COSY



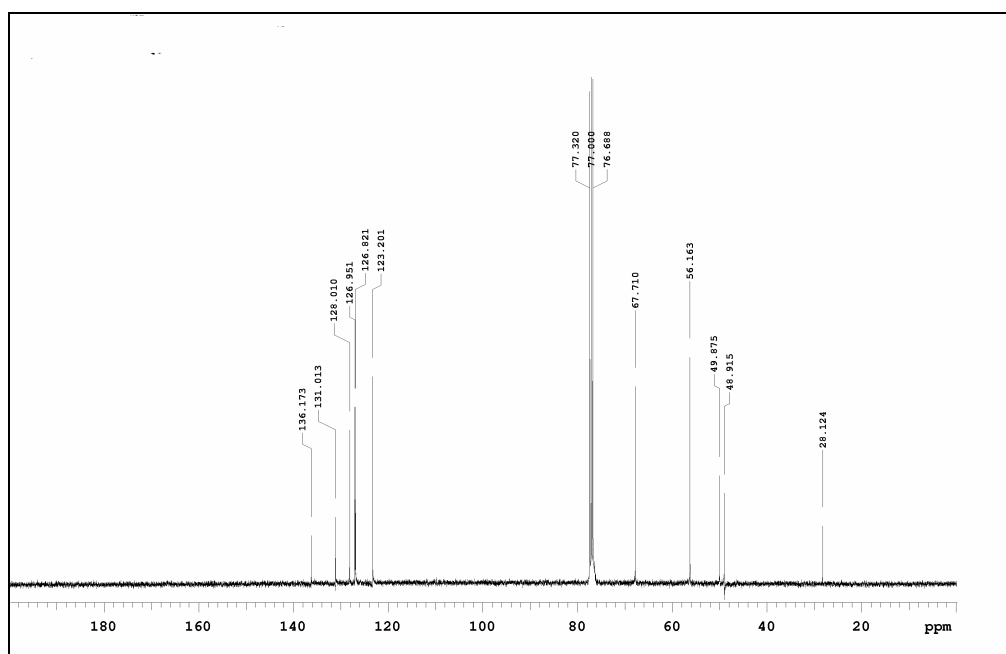
IR (KBr)



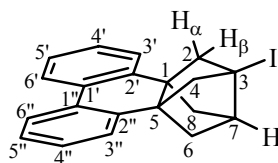
167



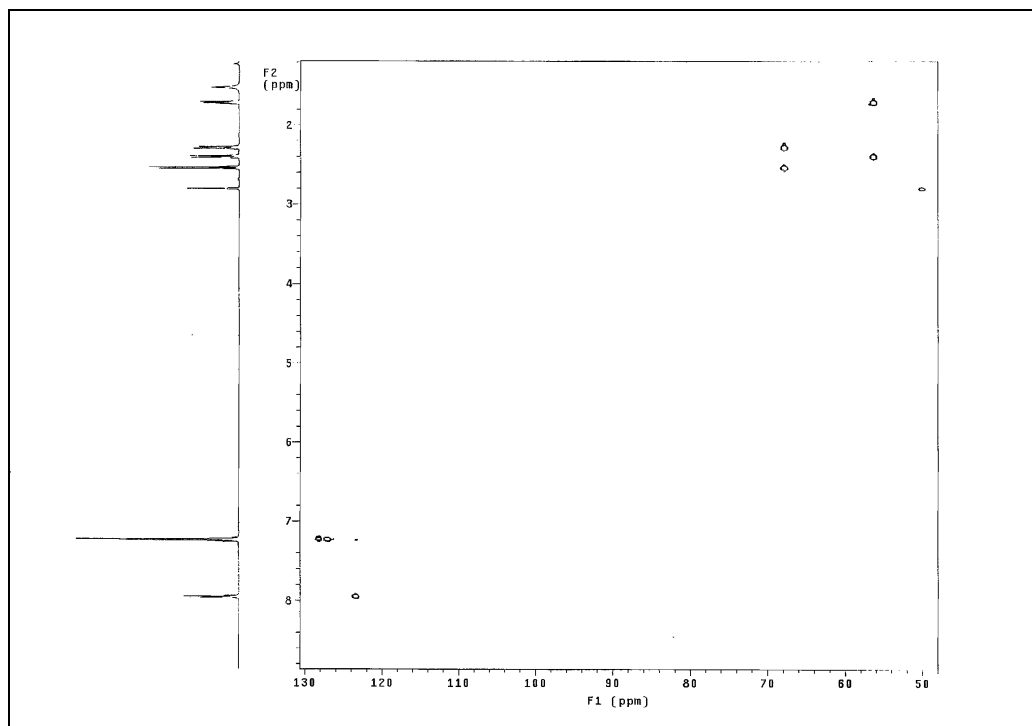
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)



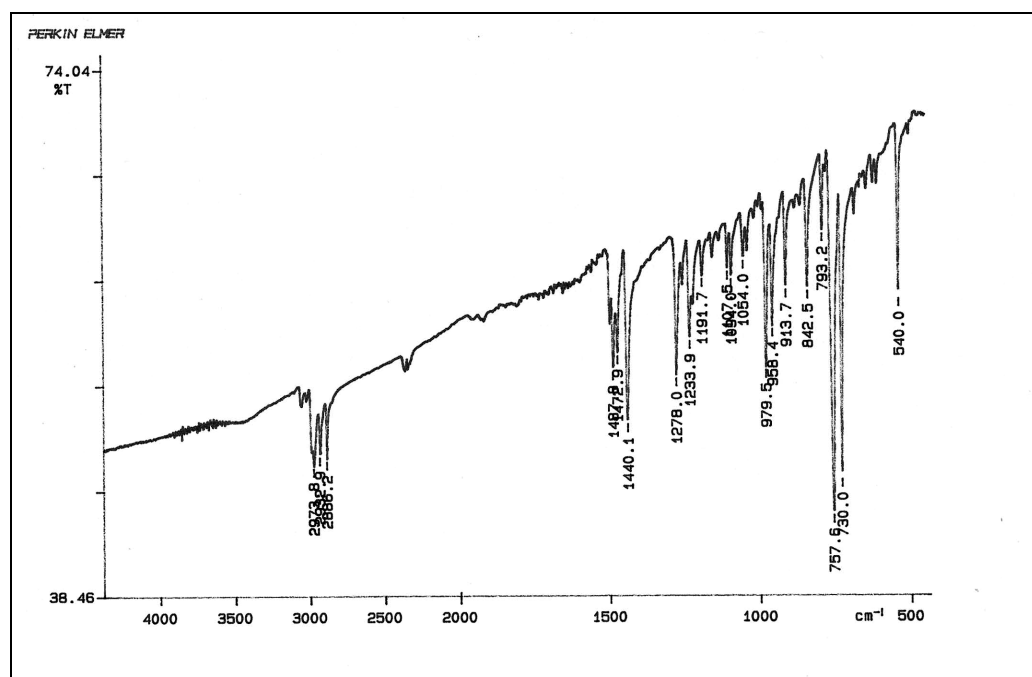
¹³C-RMN (100.6 MHz, CDCl₃)



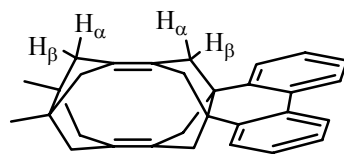
167



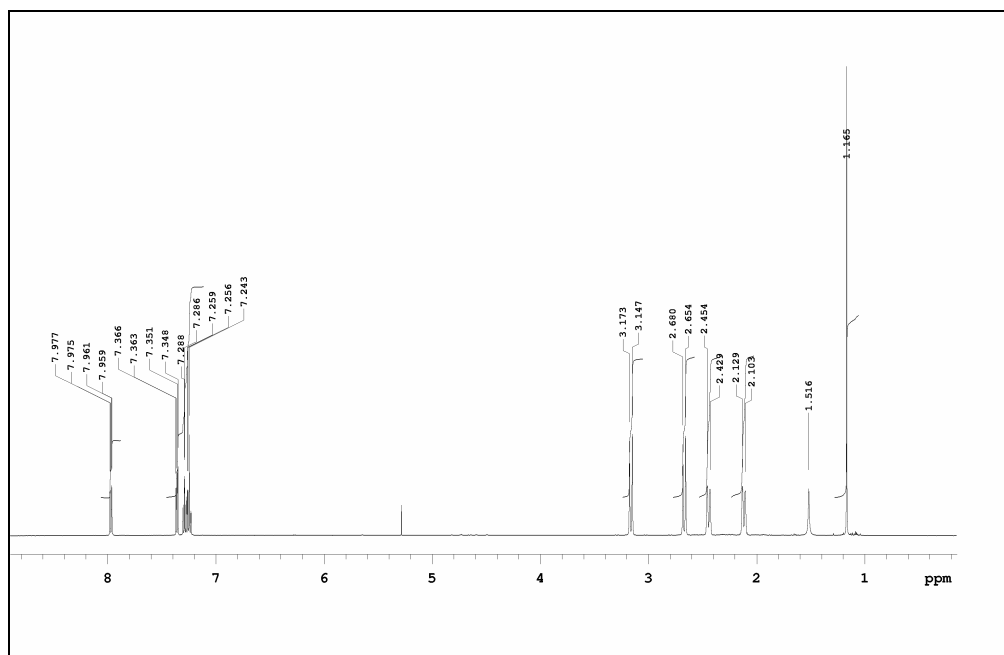
$^1\text{H}-^{13}\text{C}\text{-HSQC}$



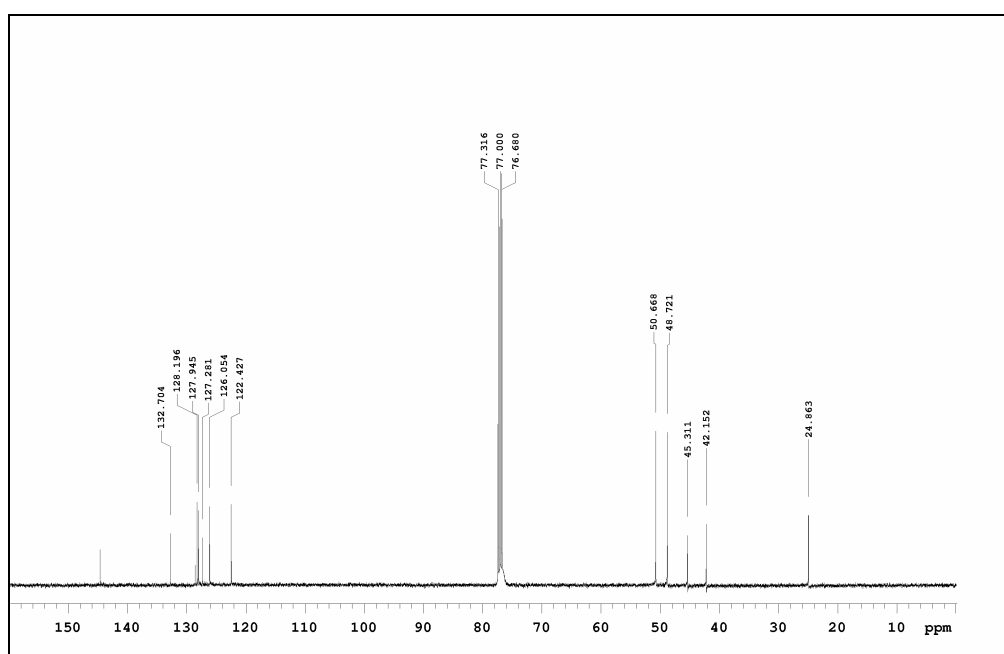
IR (KBr)



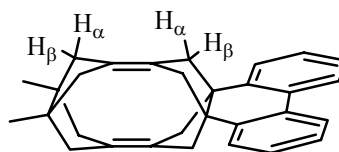
177



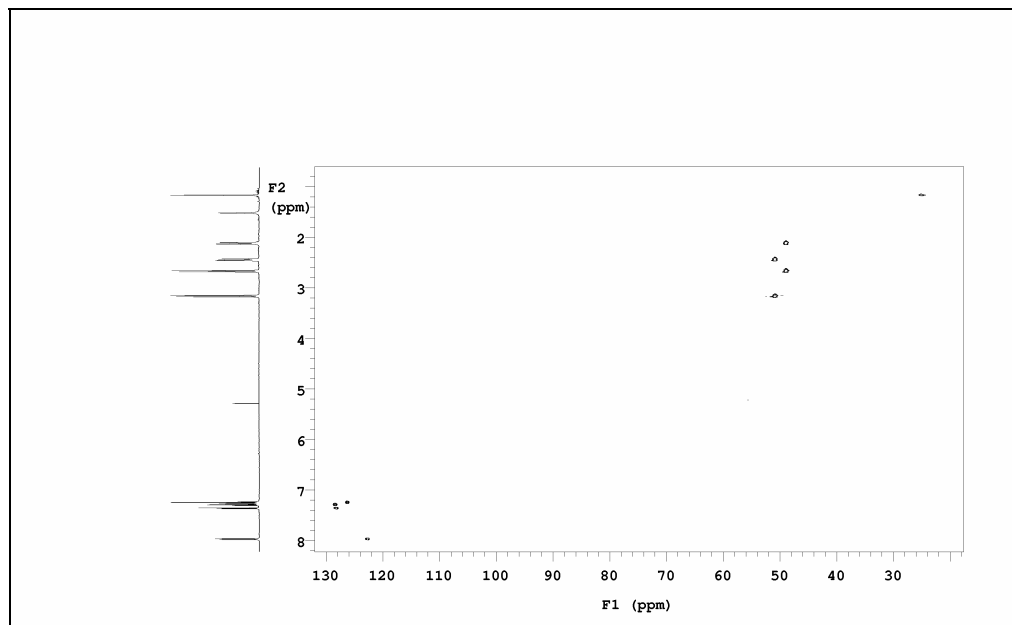
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3)



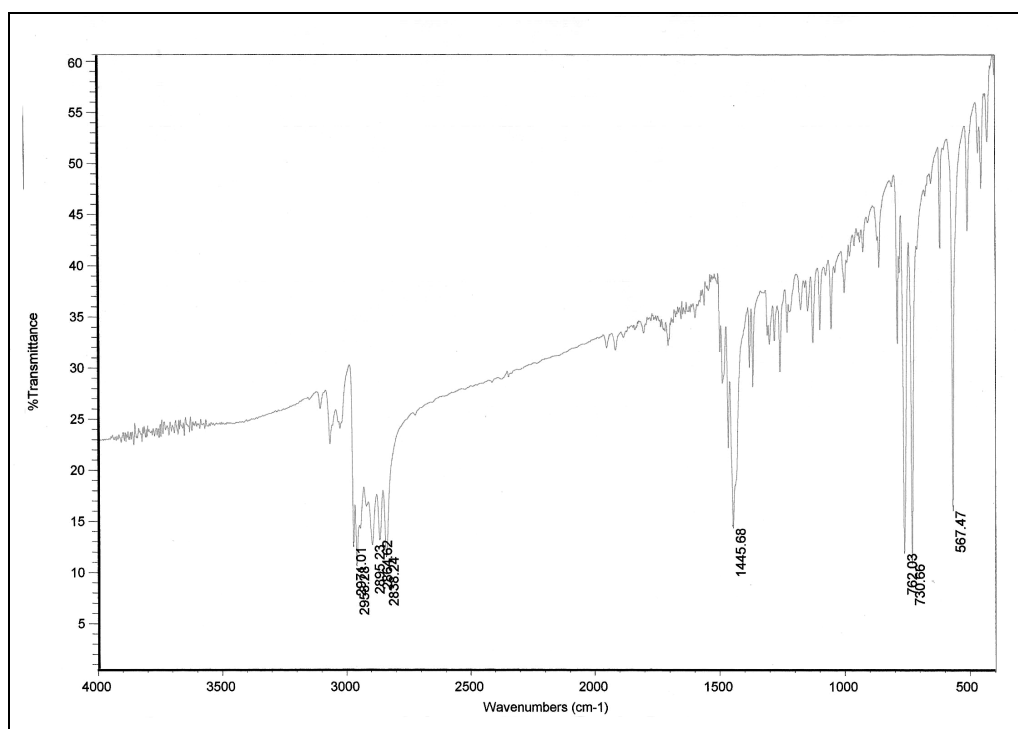
$^{13}\text{C-RMN}$ (100.6 MHz, CDCl_3)



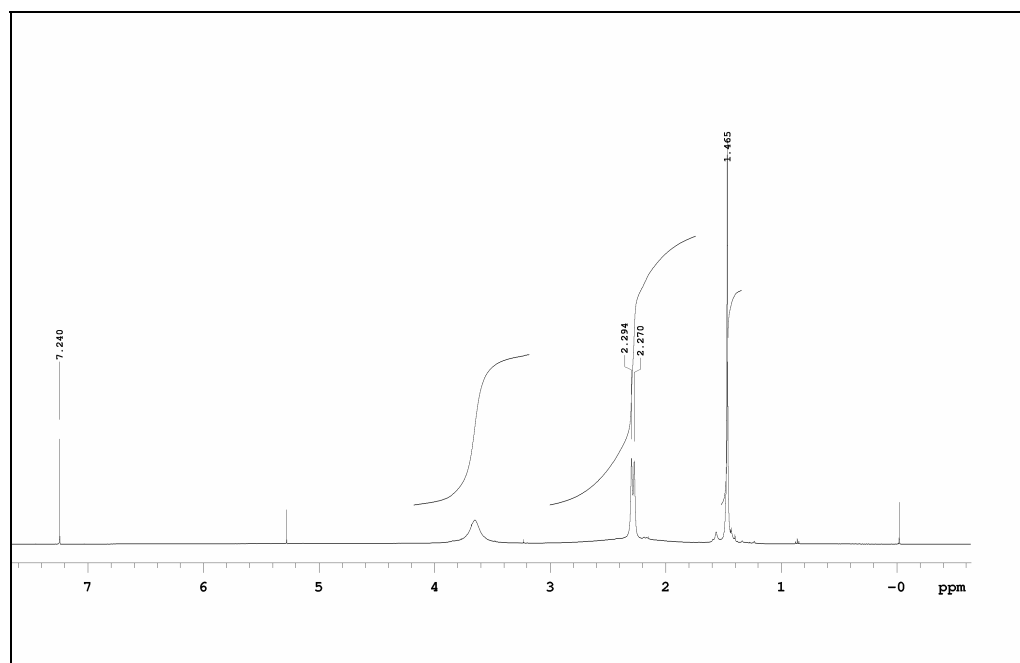
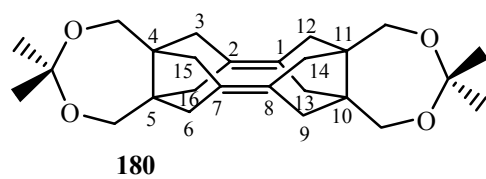
177



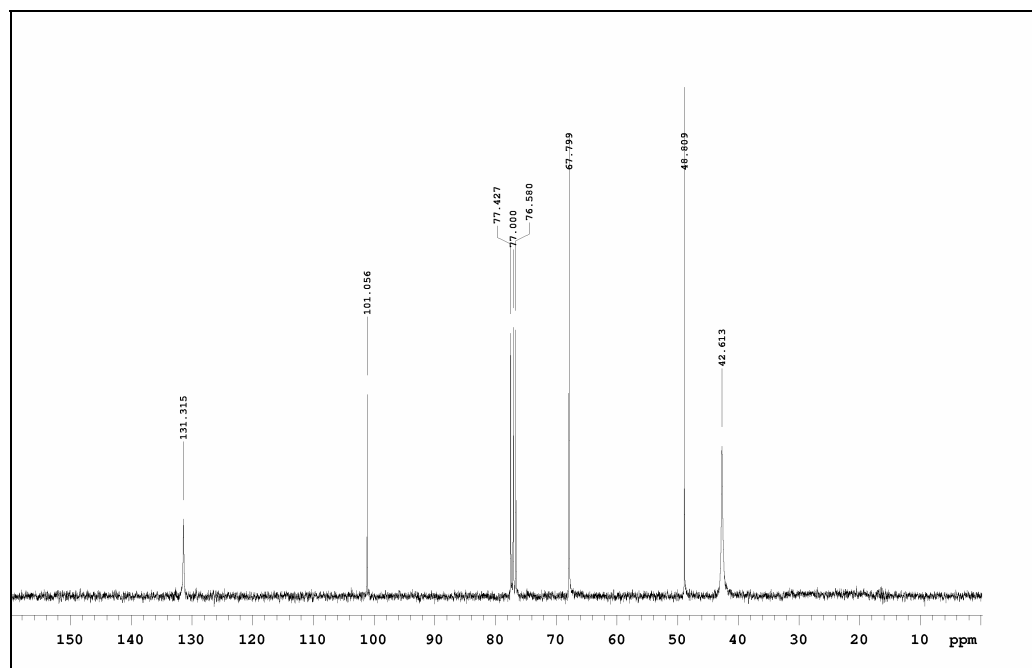
^1H - ^{13}C -HSQC



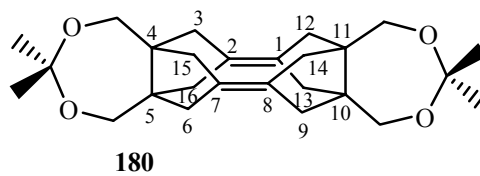
IR (KBr)



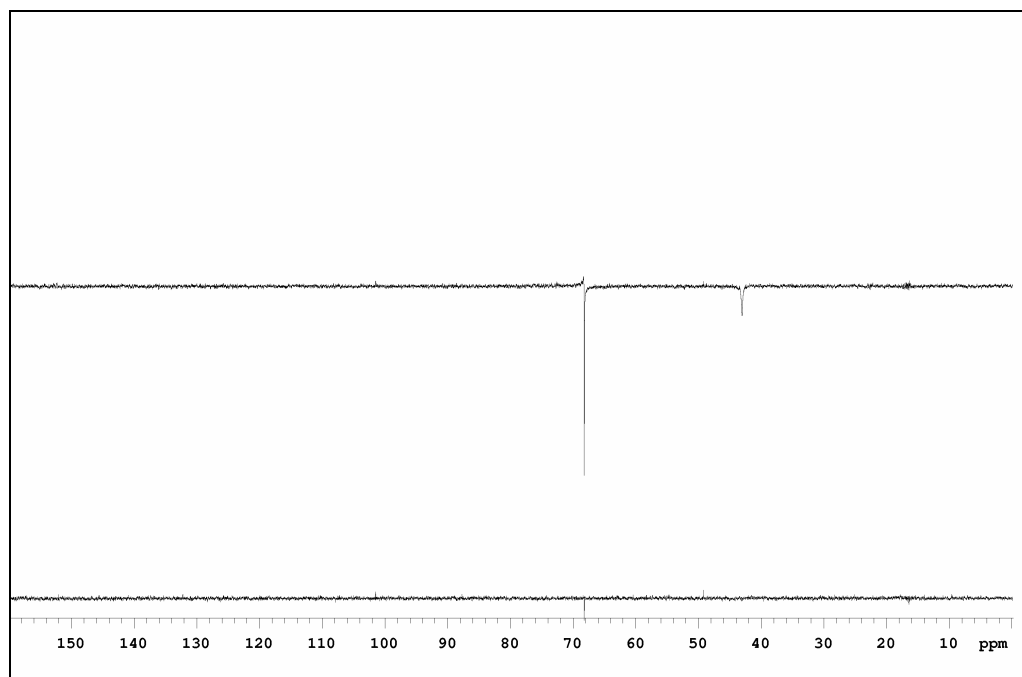
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) a 25°C



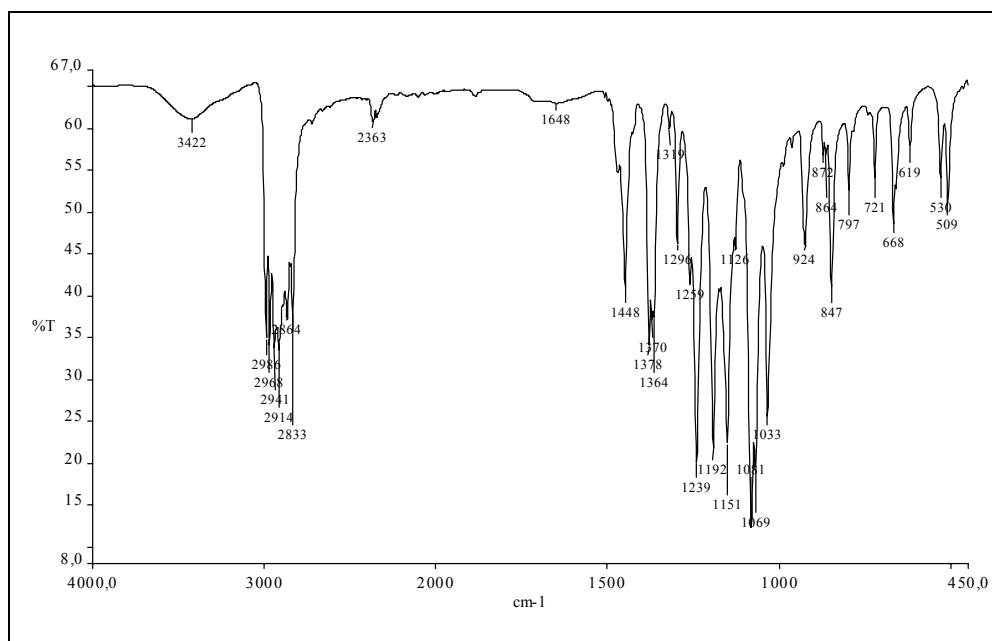
^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3)



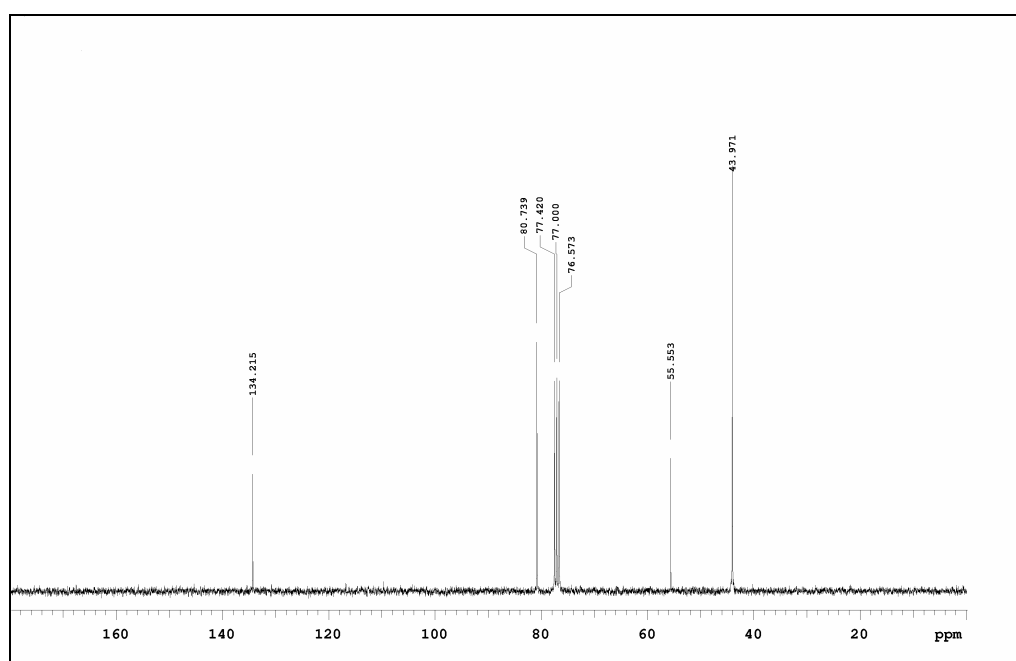
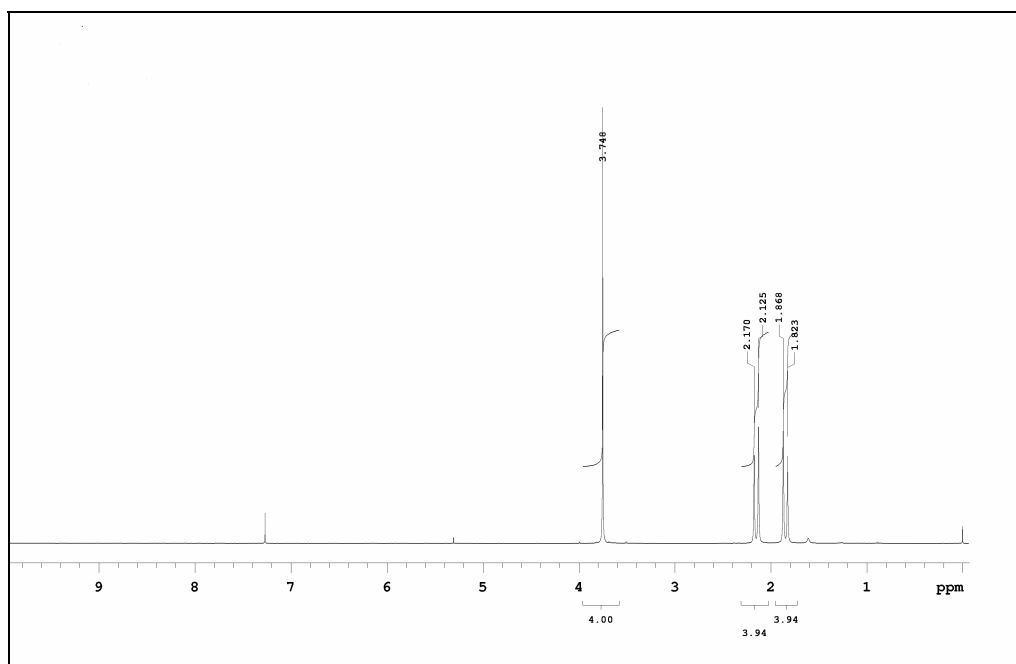
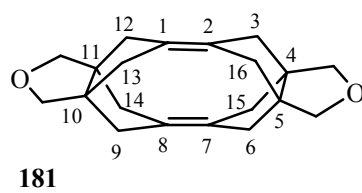
180

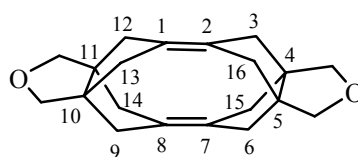


^{13}C -DEPT

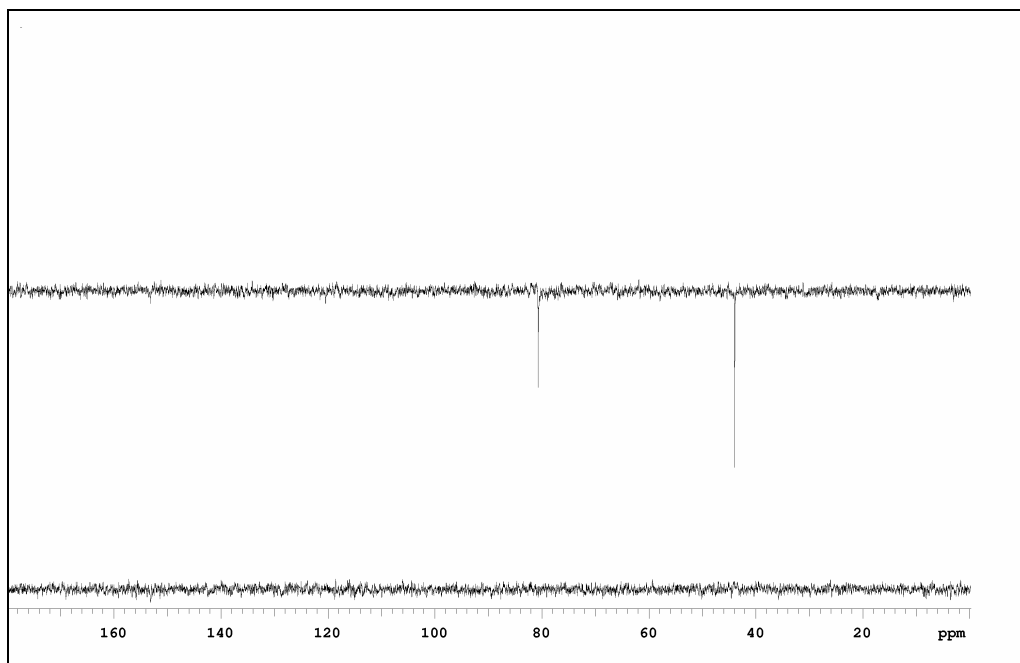


IR (KBr)

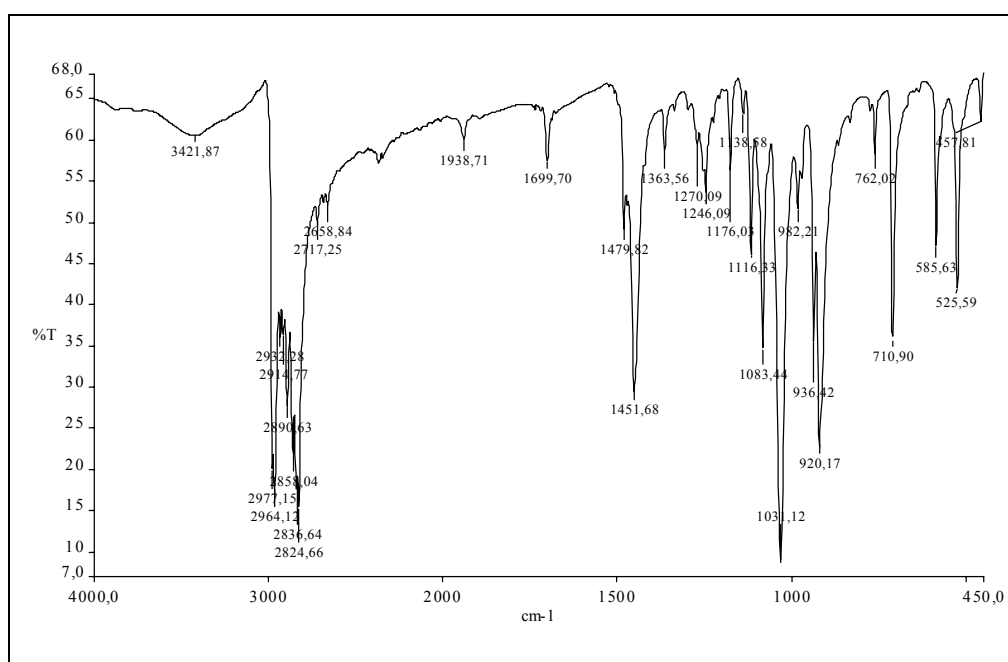




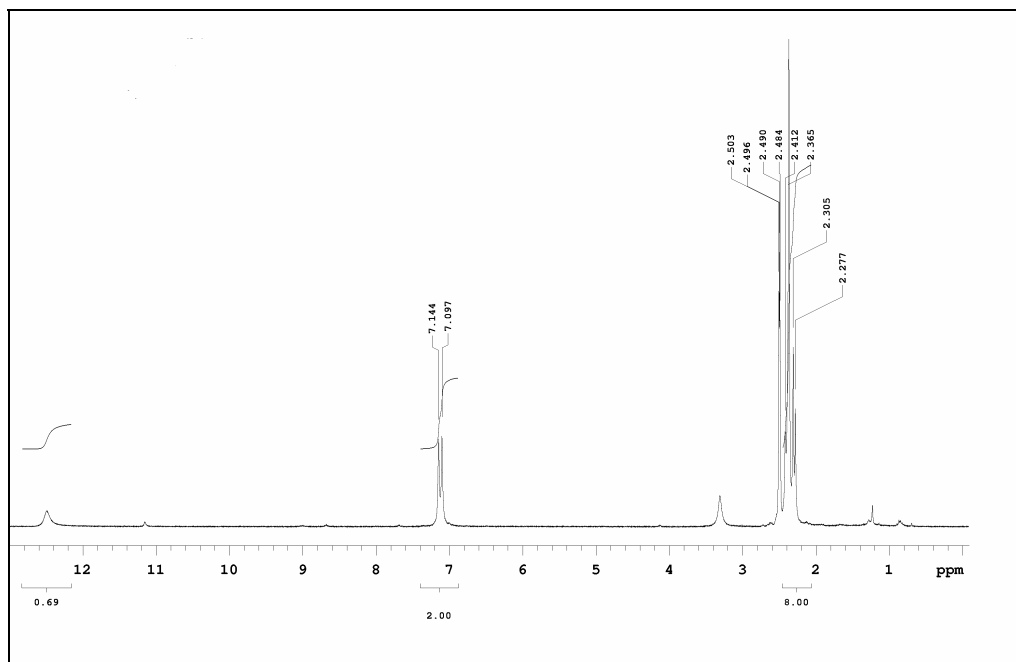
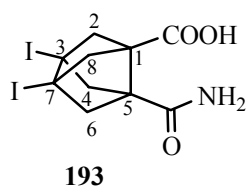
181



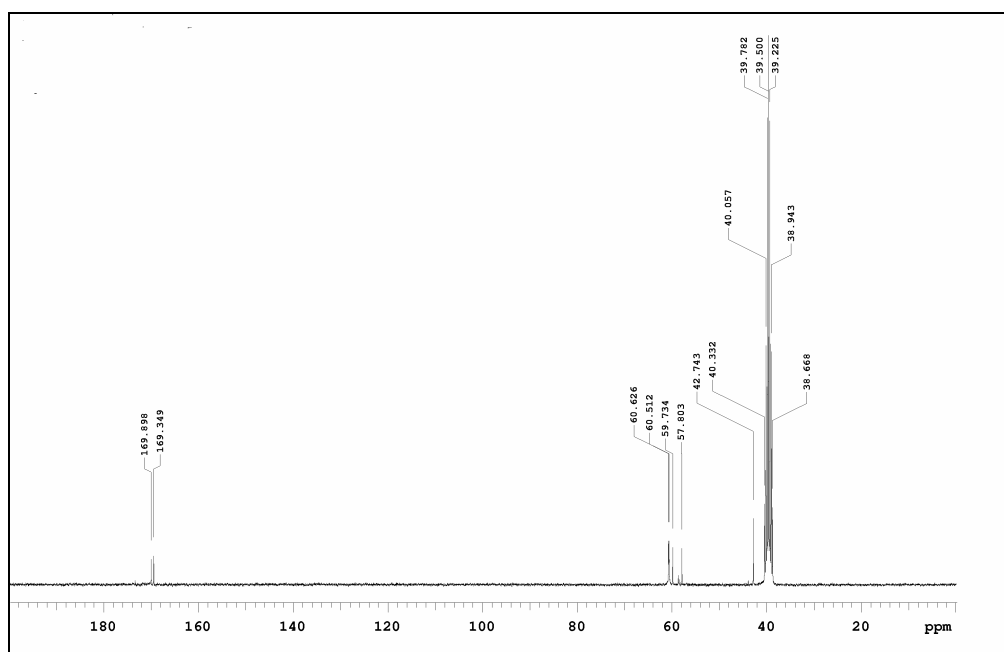
^{13}C -DEPT



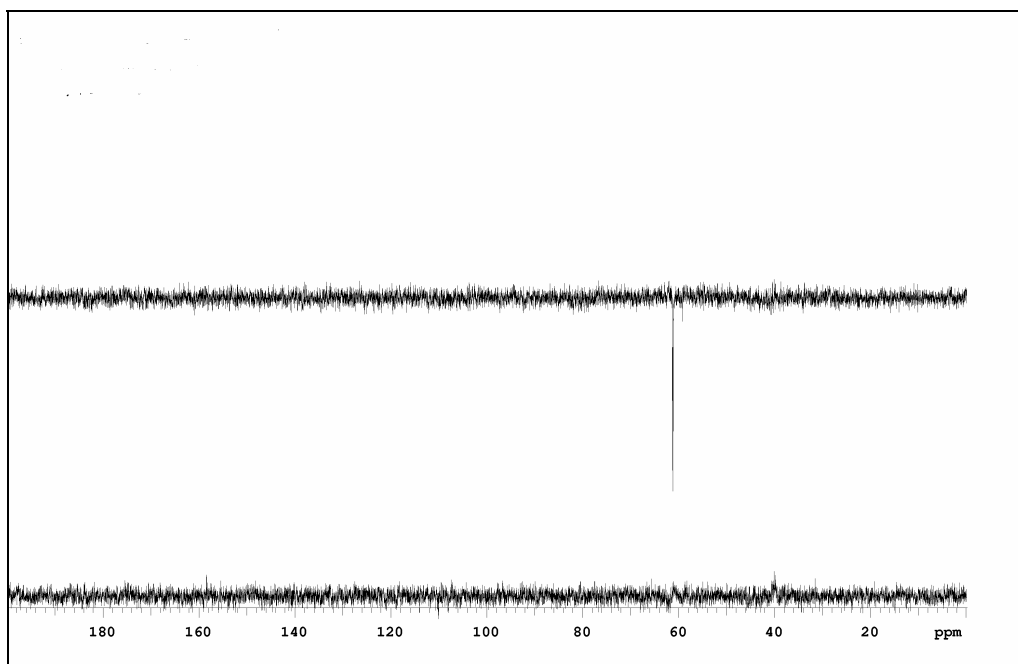
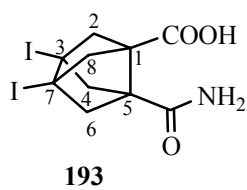
IR (KBr)



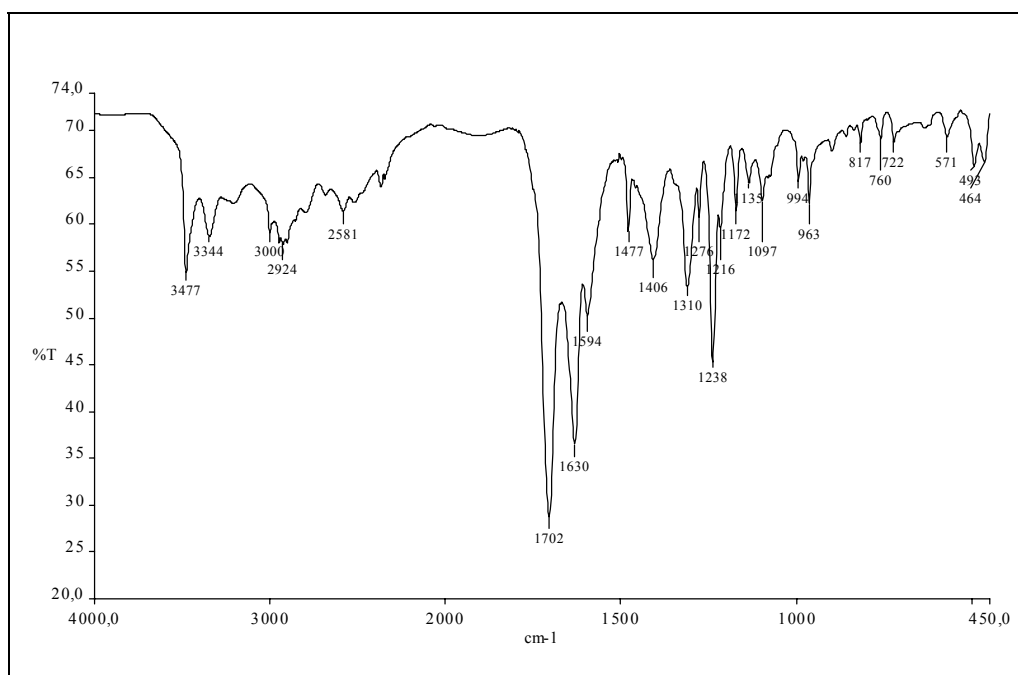
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6)



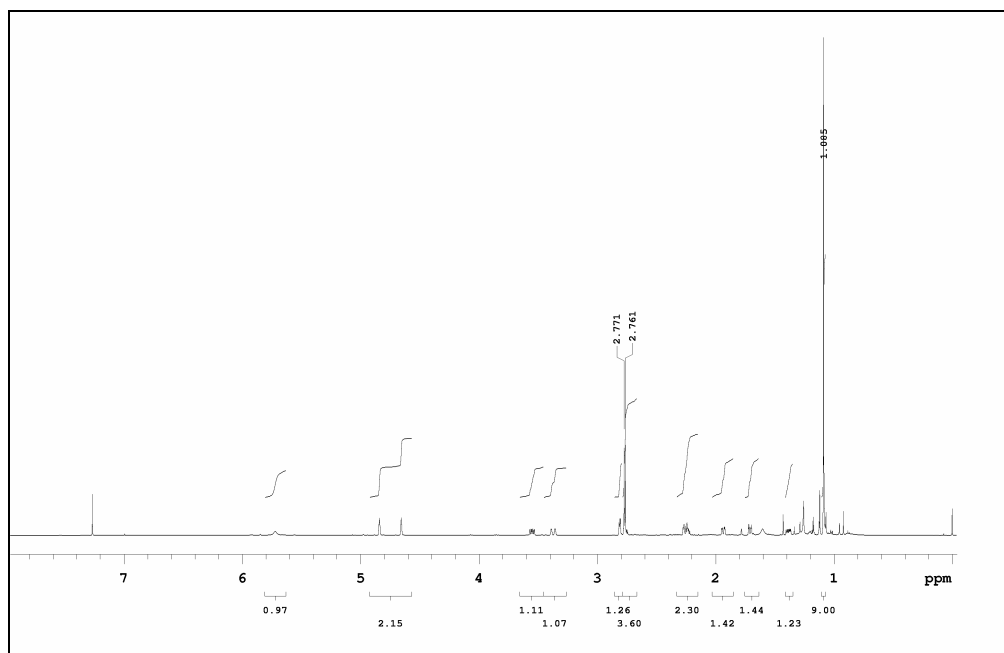
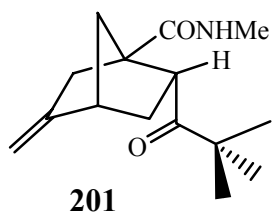
^{13}C -RMN (75.4 MHz, DMSO- d_6)



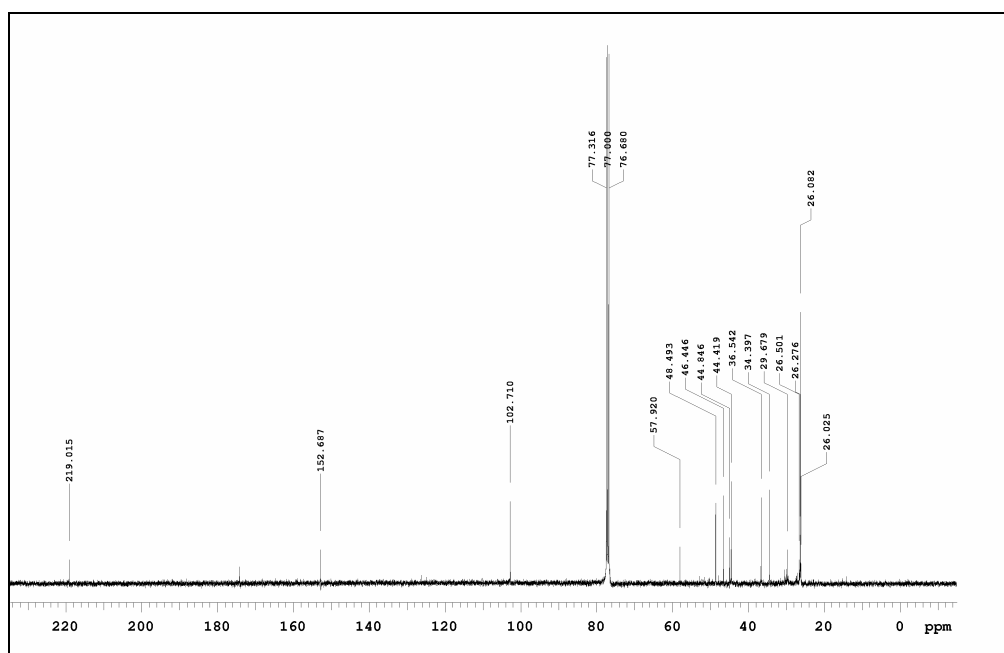
^{13}C -DEPT



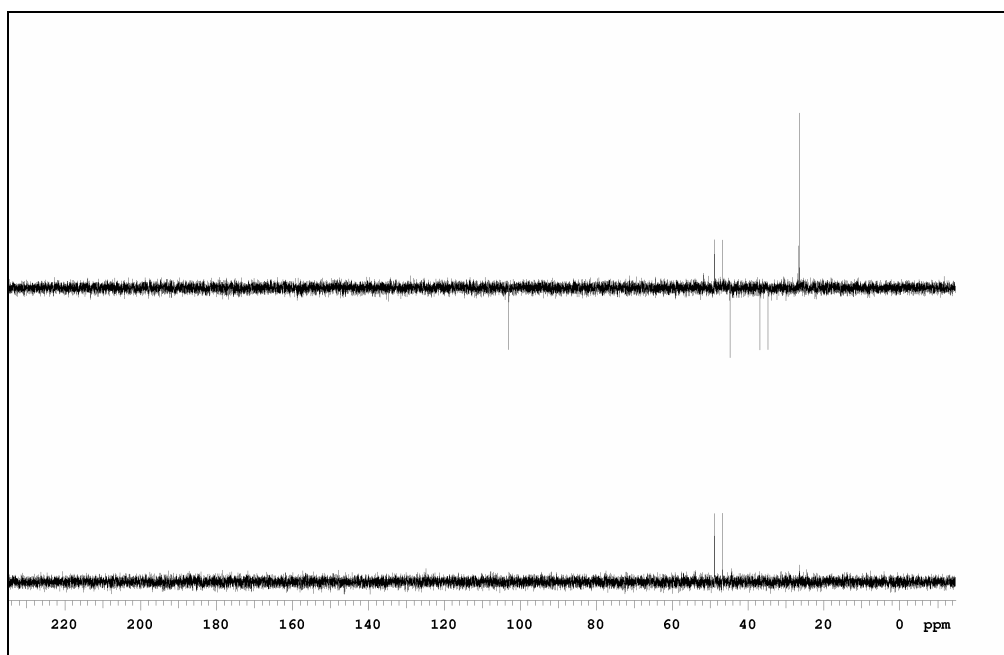
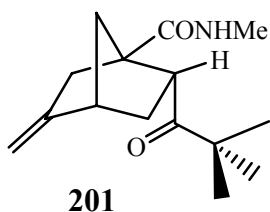
IR (KBr)



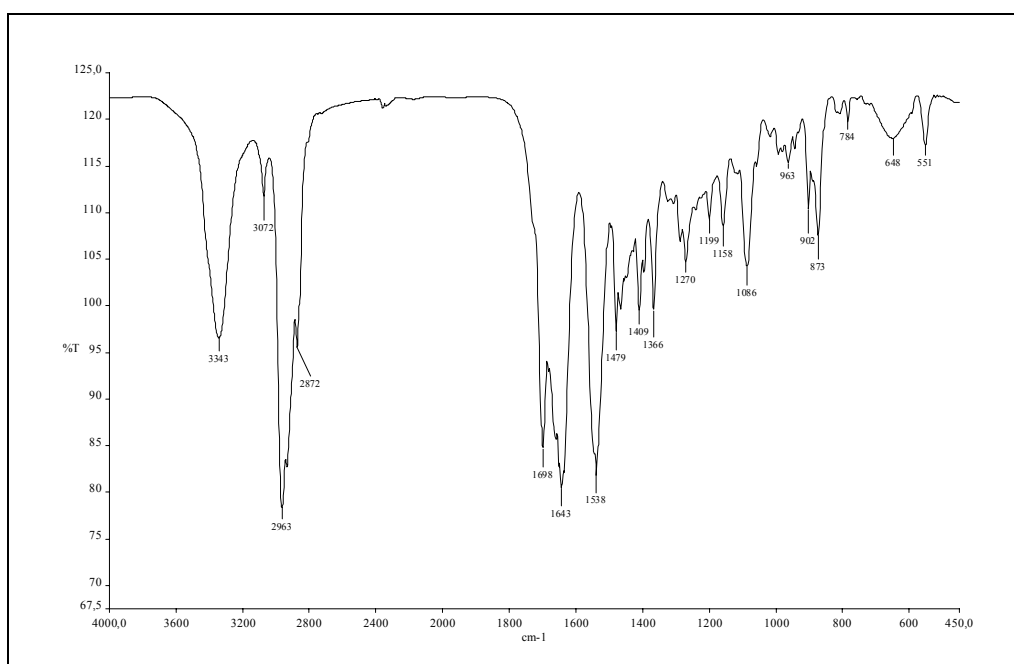
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3)



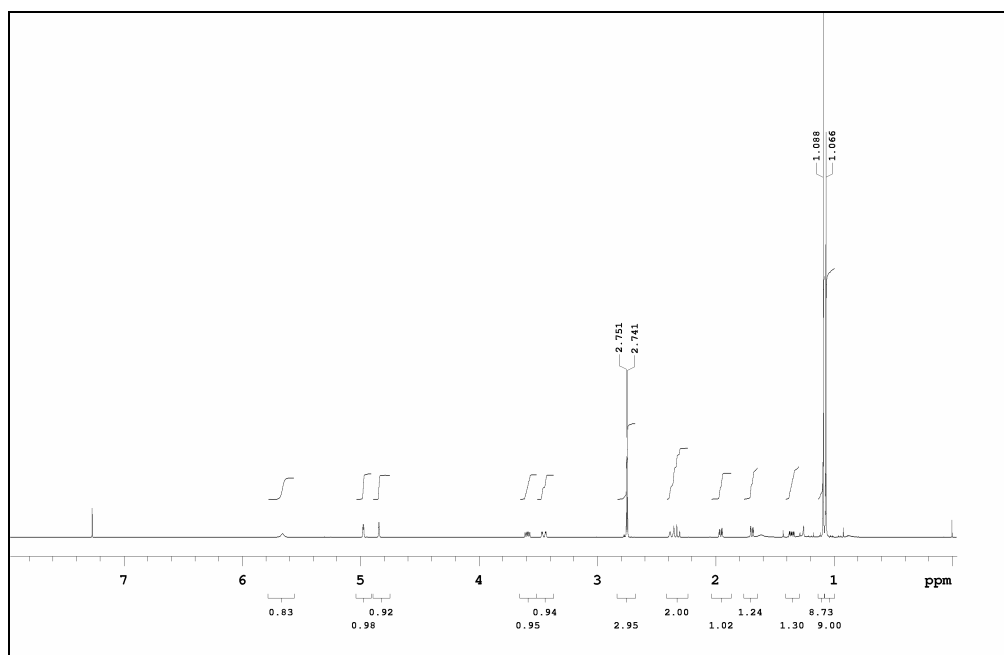
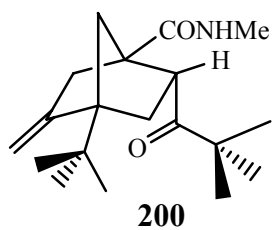
^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3)



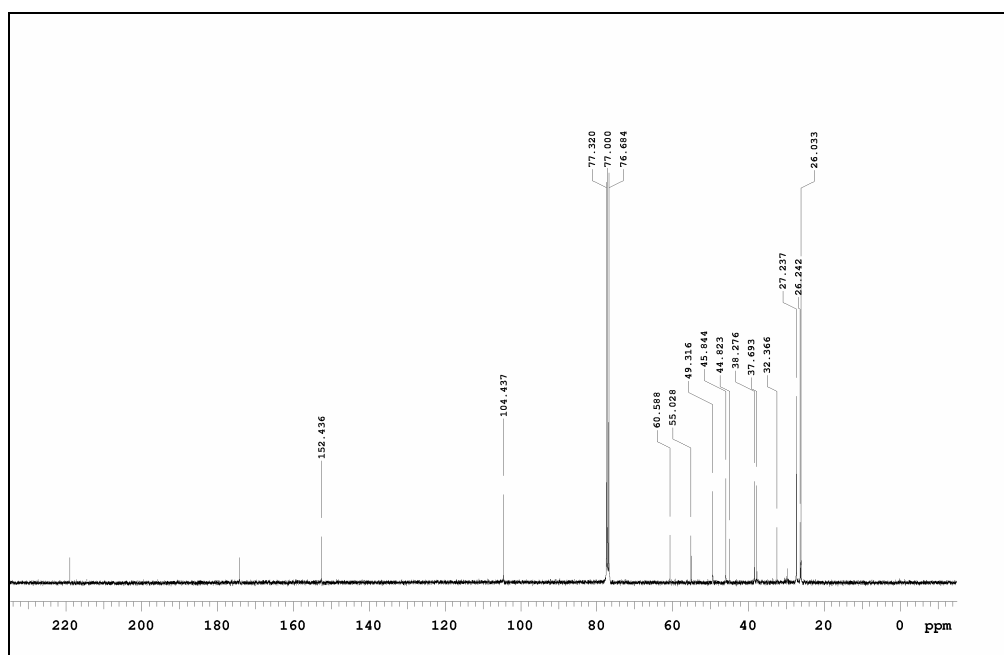
^{13}C -DEPT



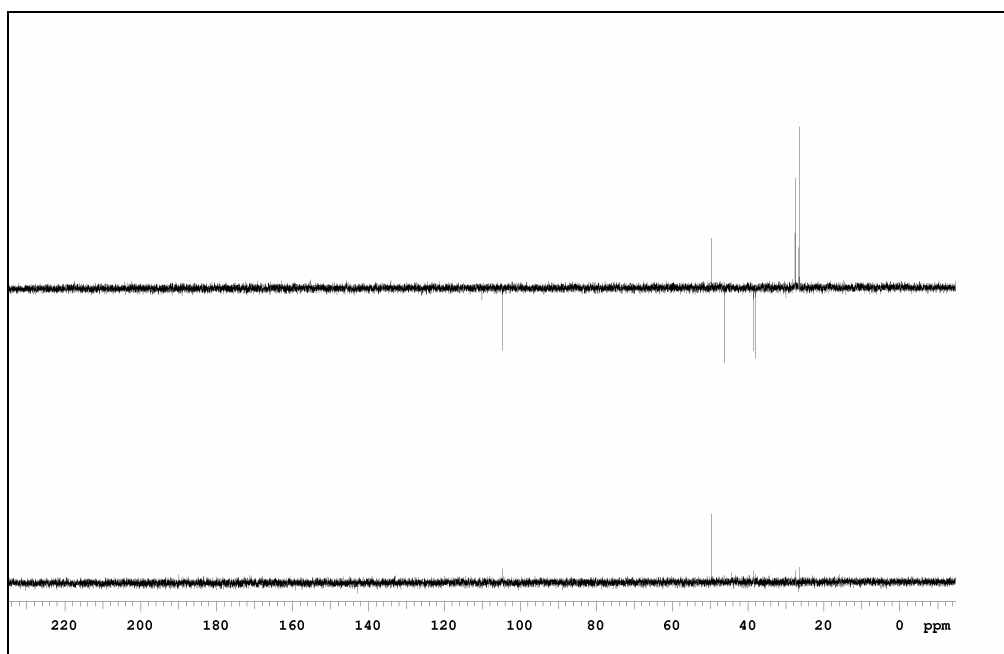
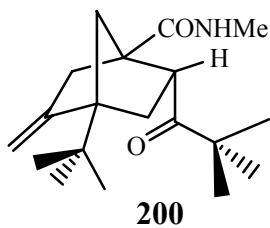
IR (NaCl)



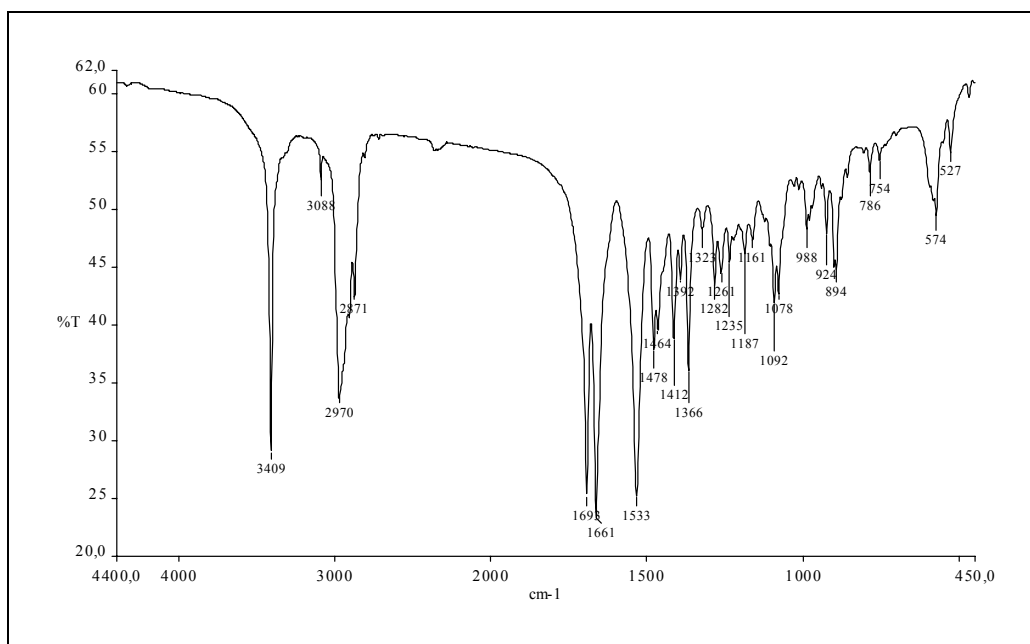
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)



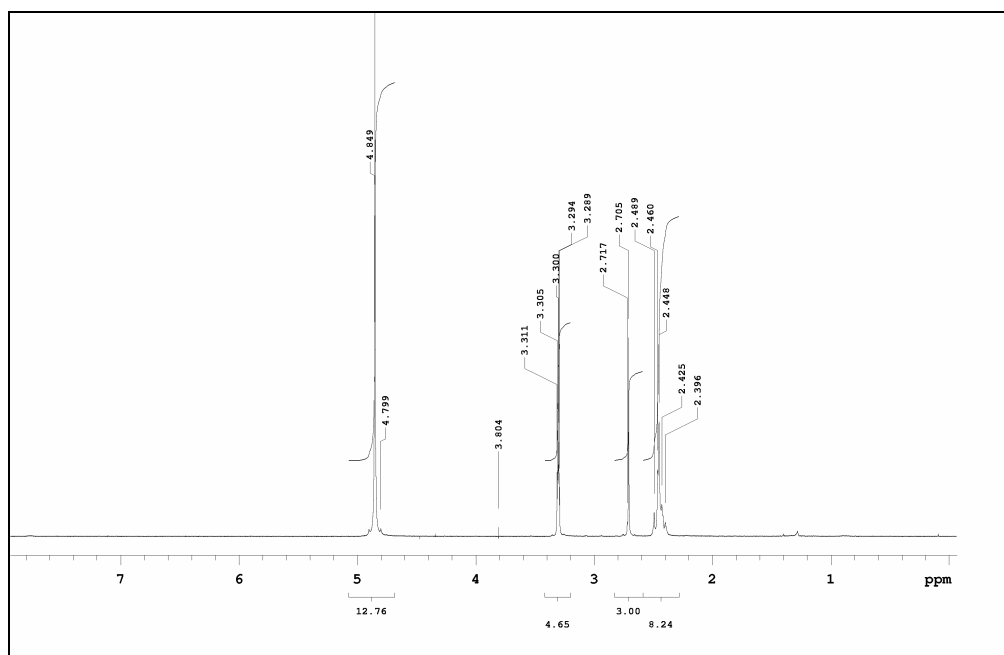
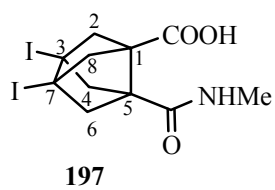
¹³C-RMN (100.6 MHz, CDCl₃)



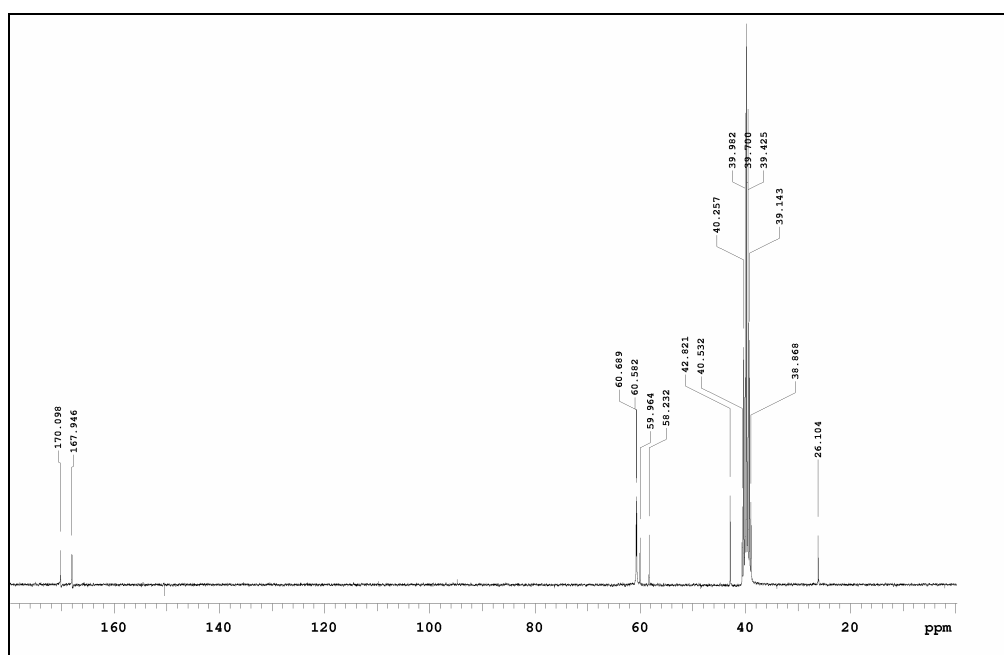
^{13}C -DEPT



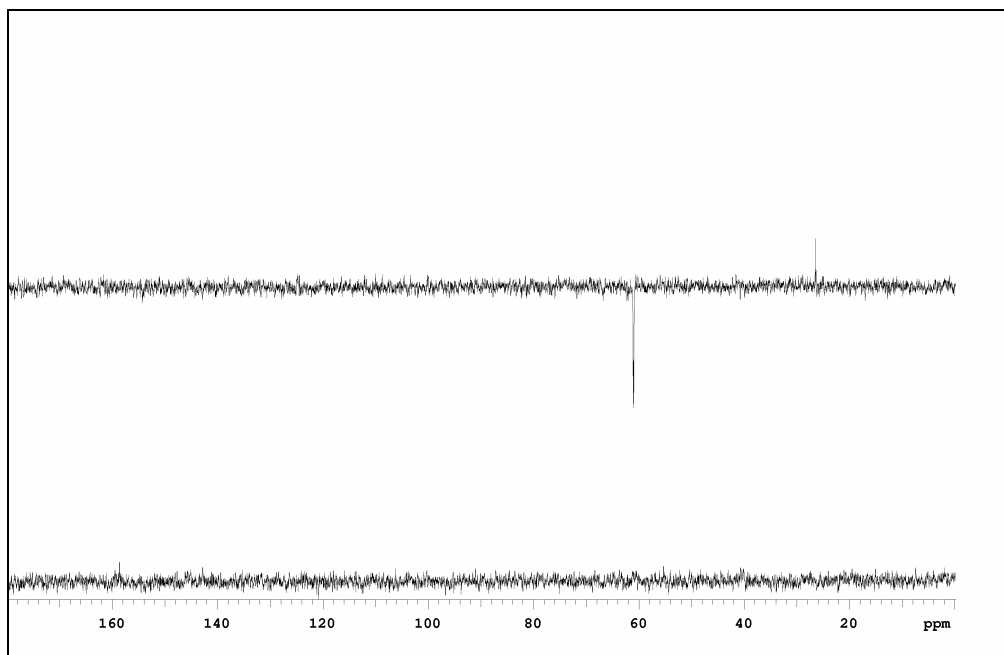
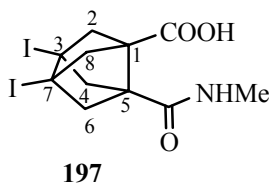
IR (KBr)



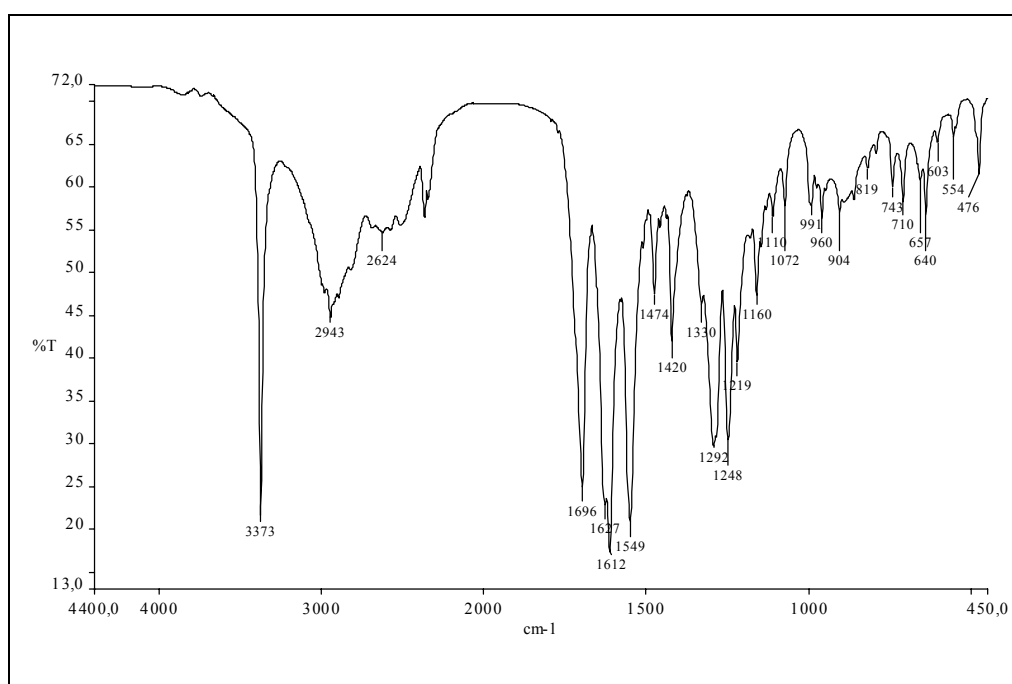
^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD)



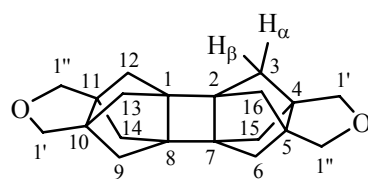
^{13}C -RMN (75.4 MHz, CD_3OD)



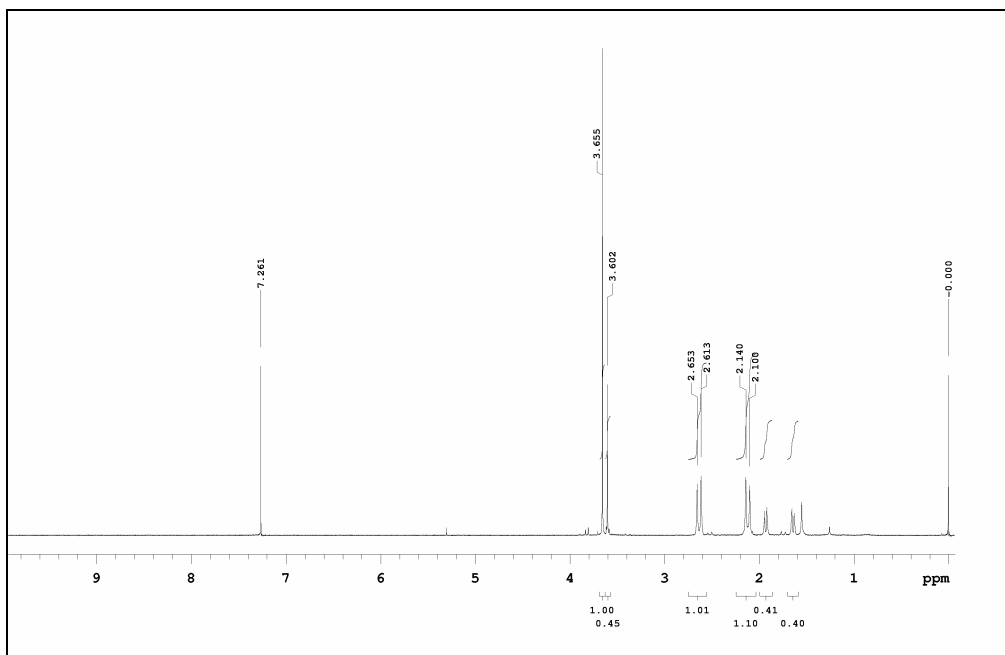
^{13}C -DEPT



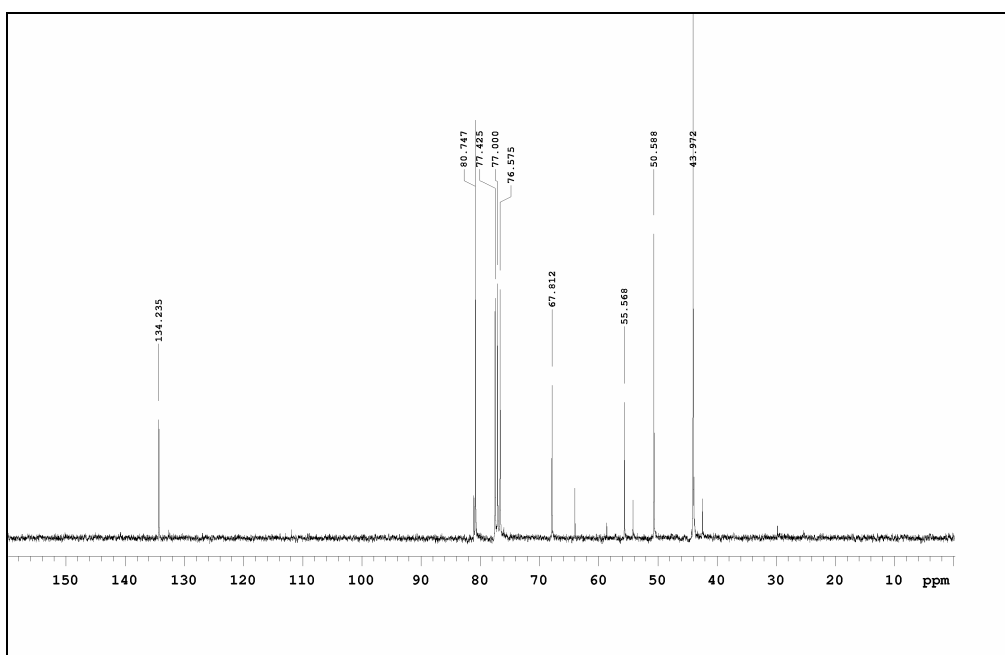
IR (KBr)



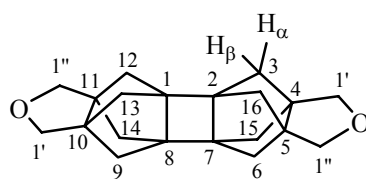
137



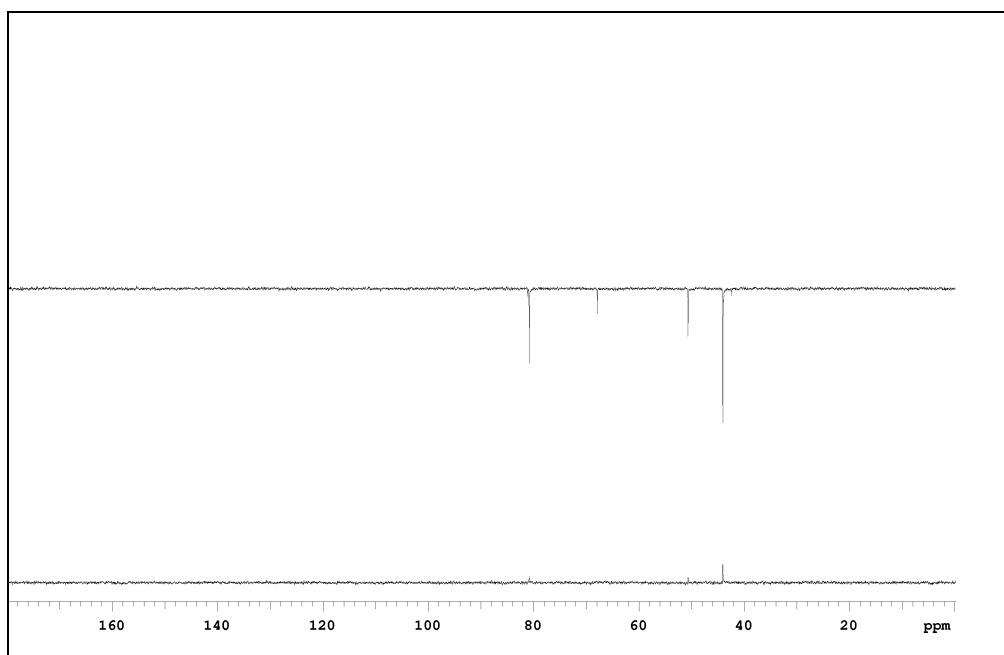
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



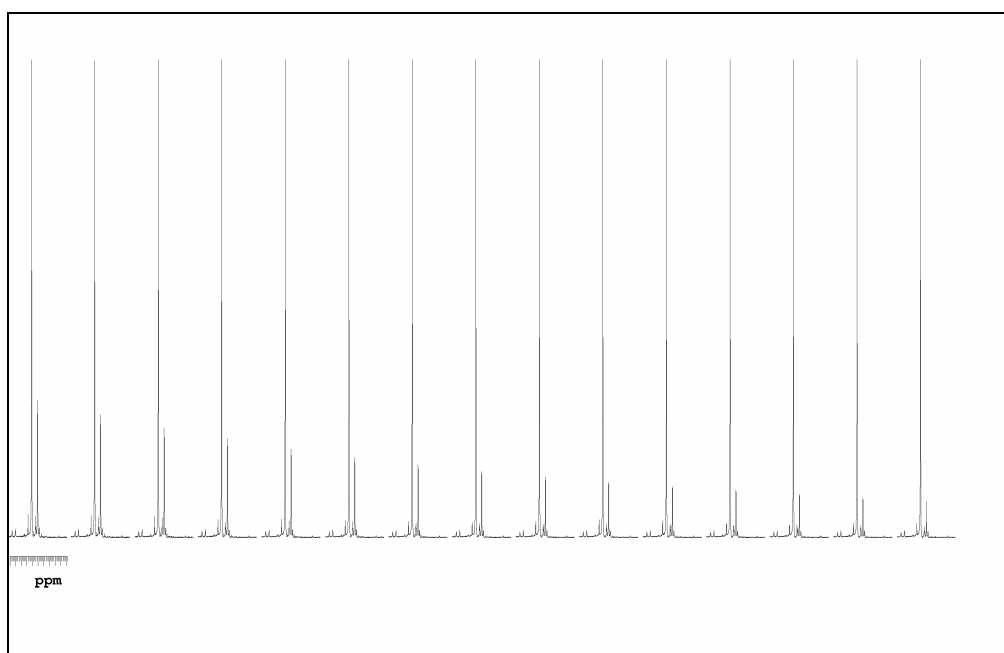
^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3)



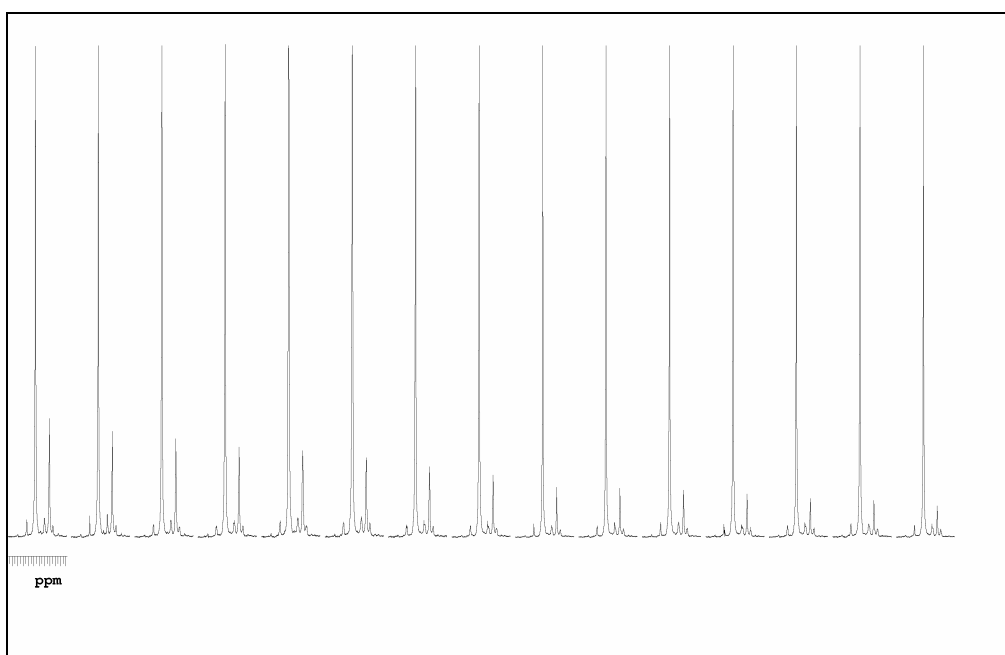
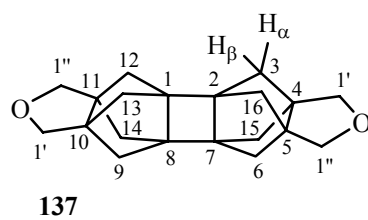
137



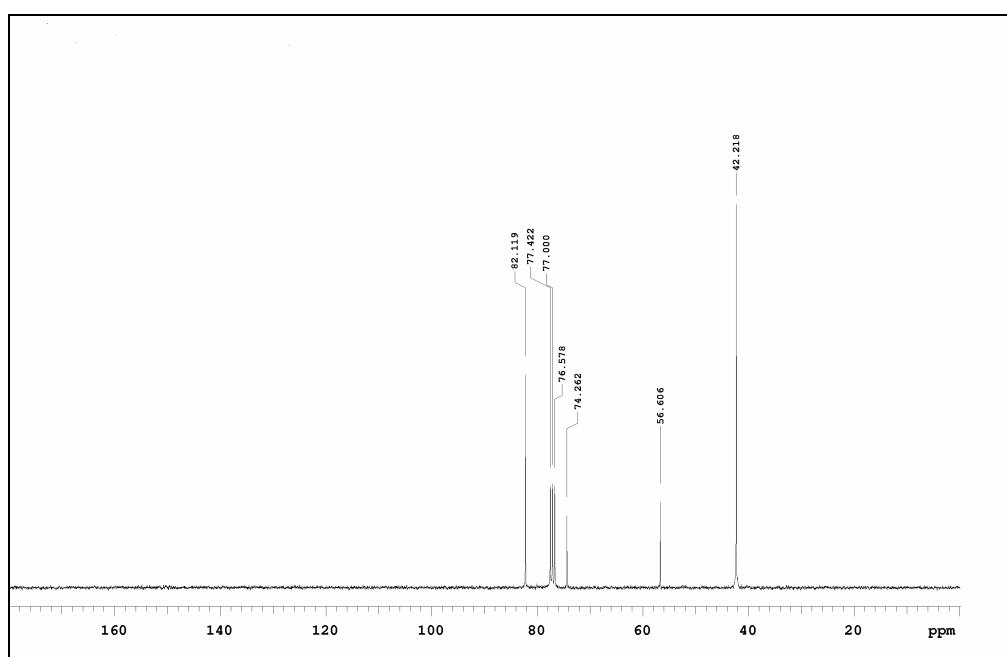
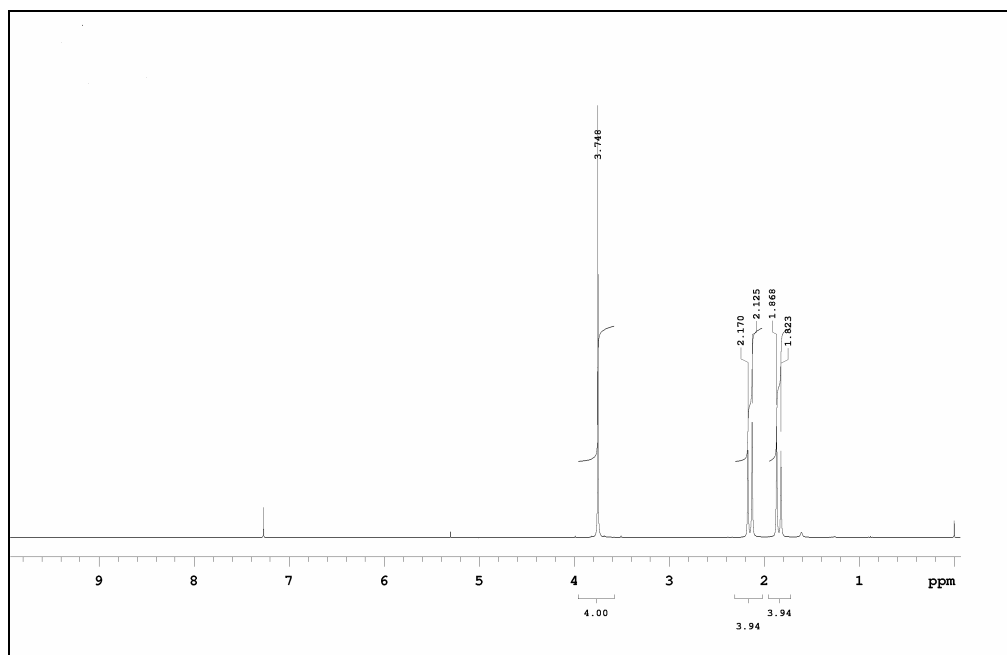
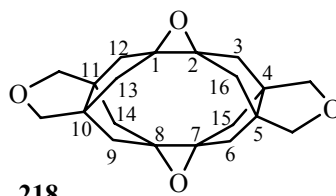
^{13}C -DEPT

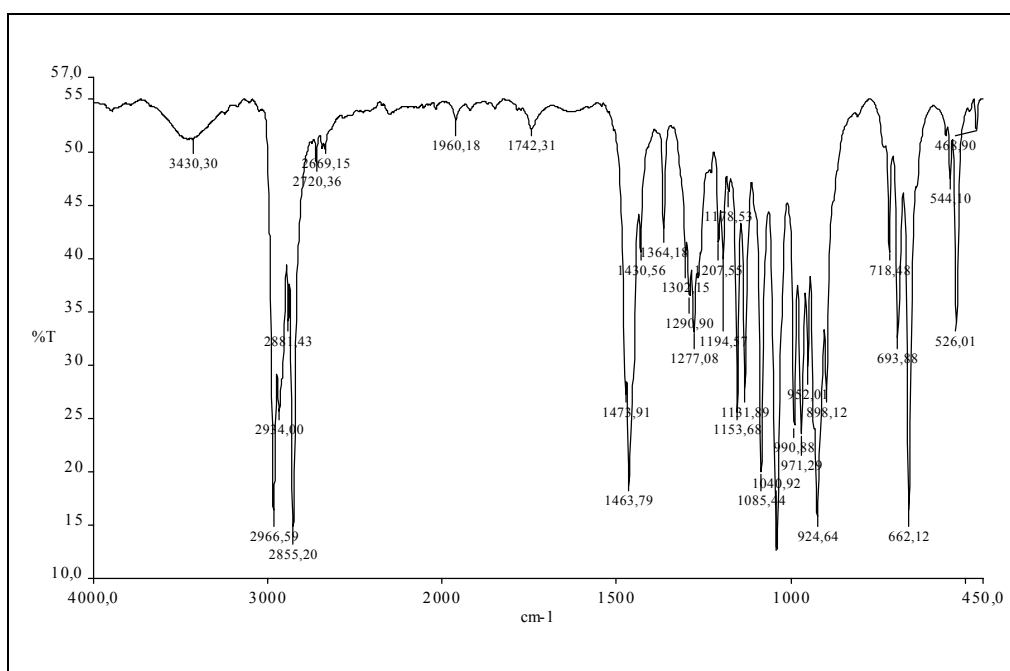
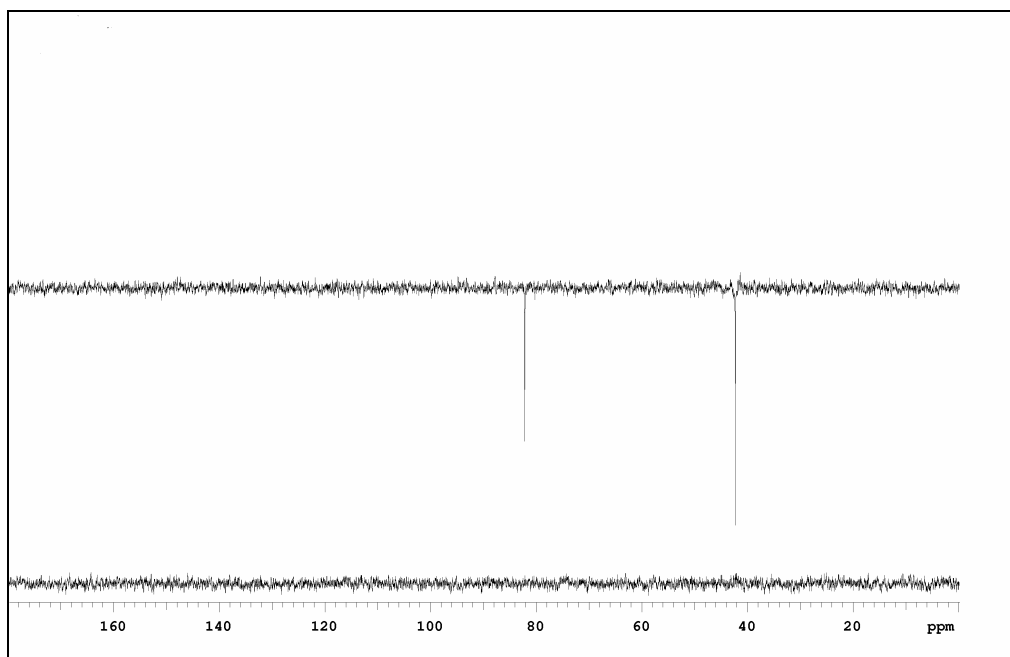
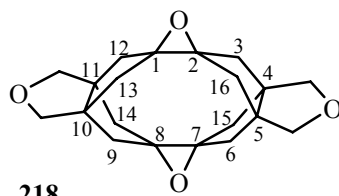


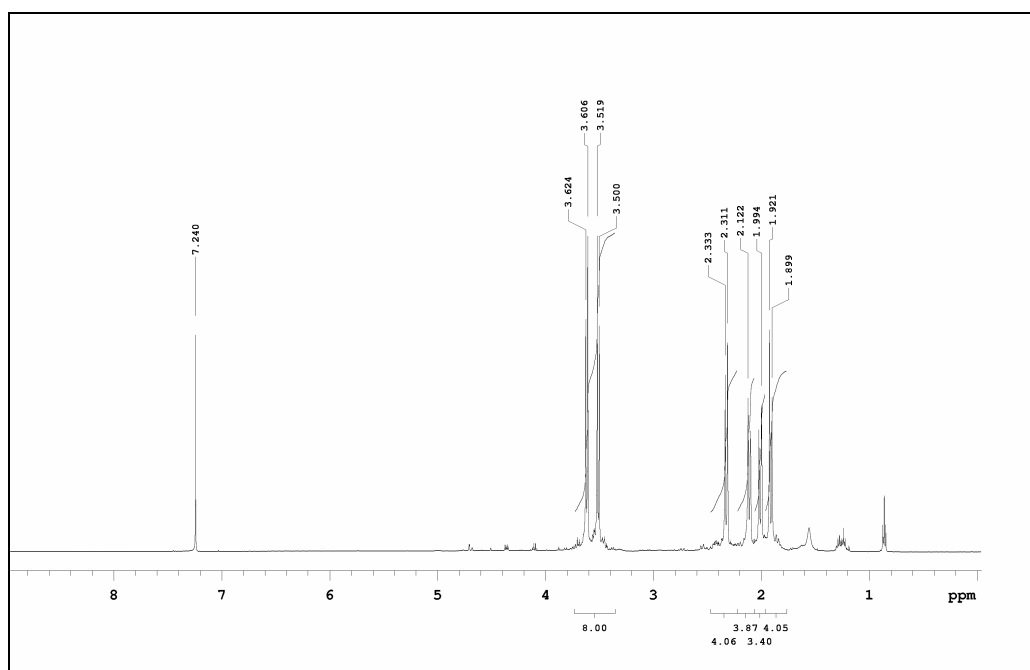
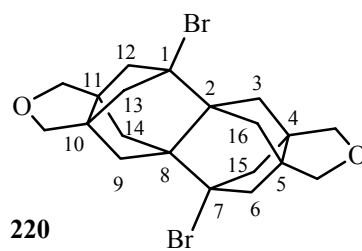
cinética de ^1H a 45°C



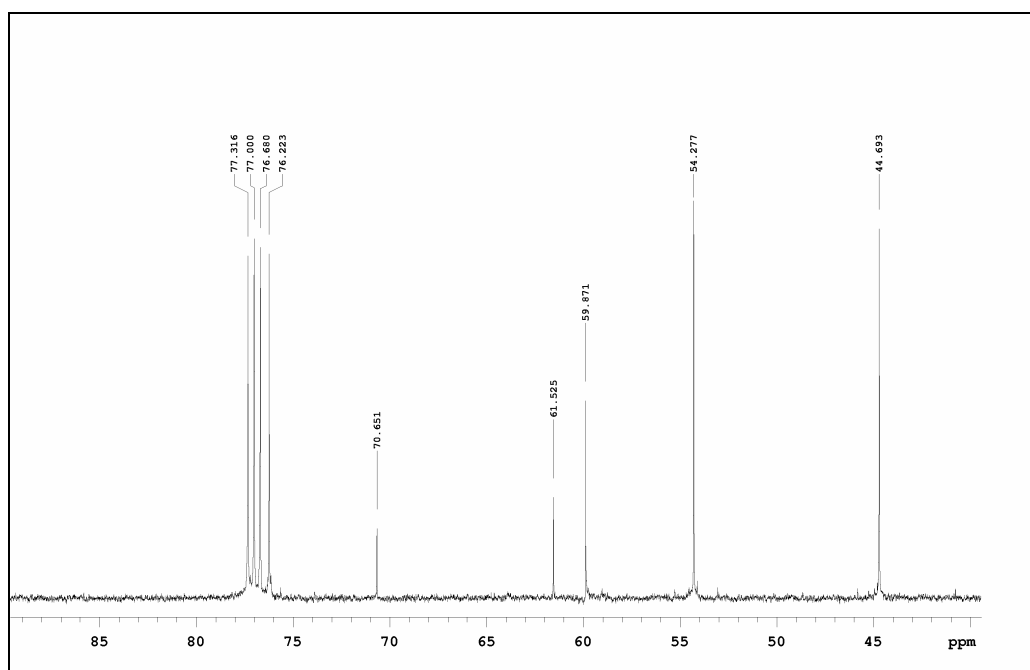
cinética de ^1H a 50°C



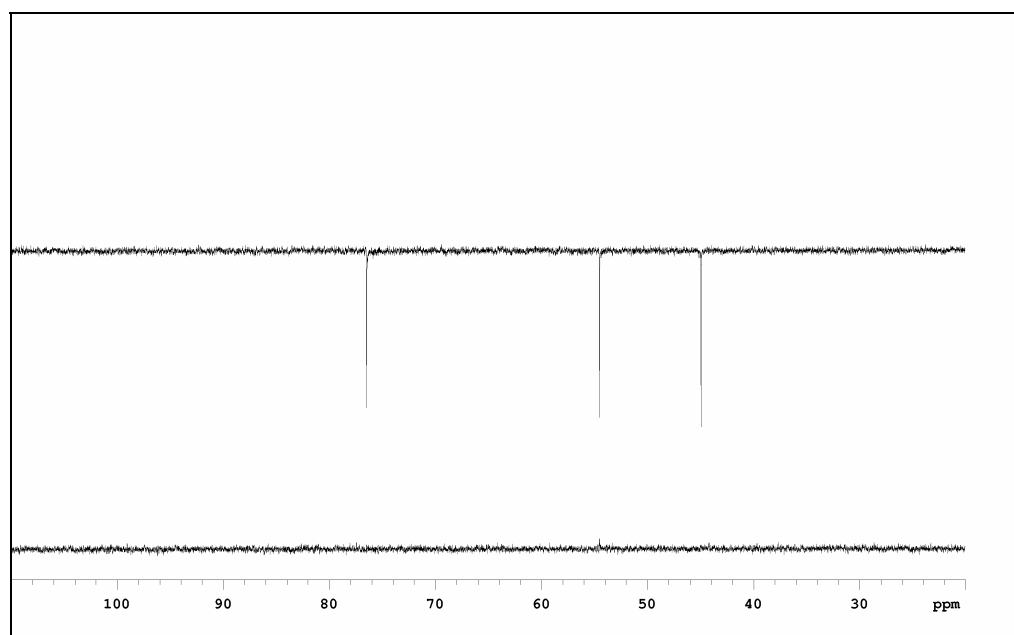
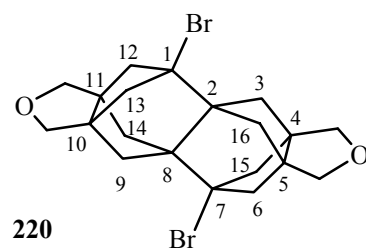




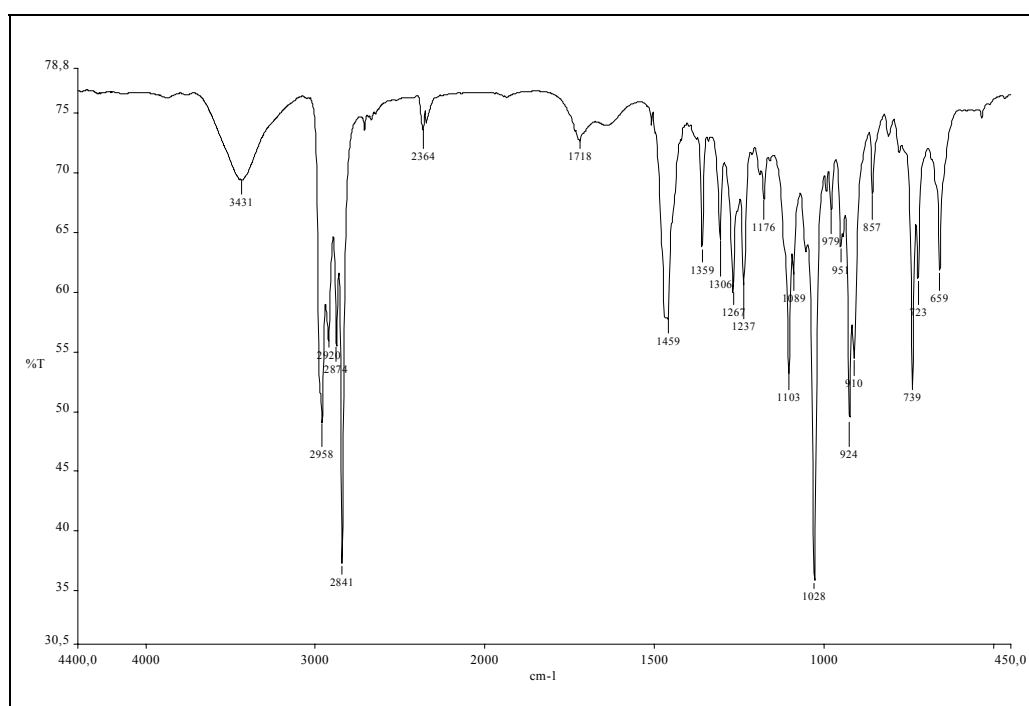
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3)



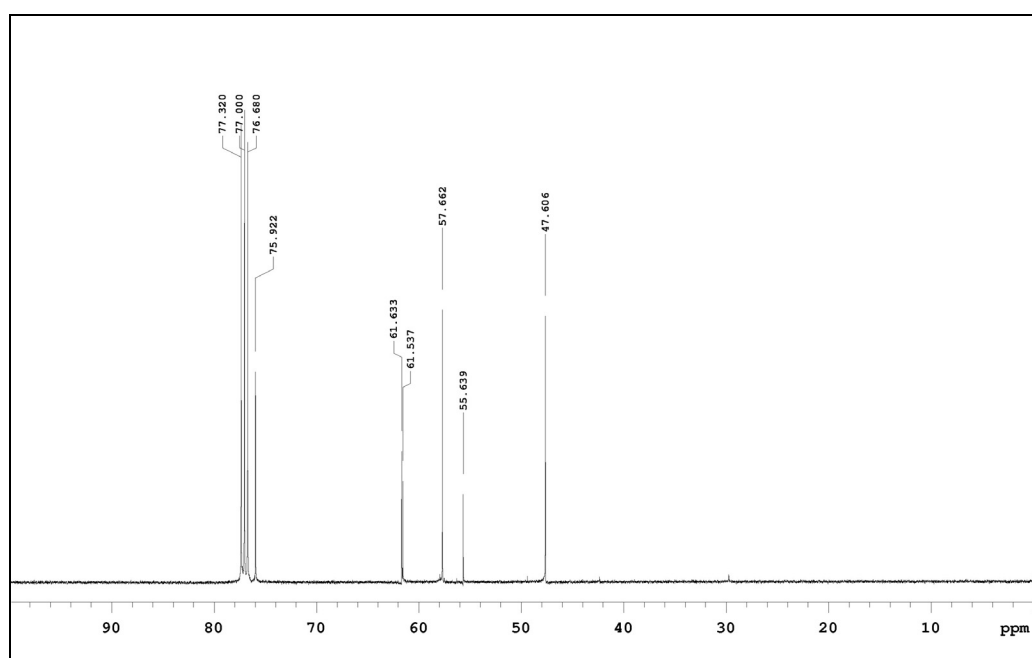
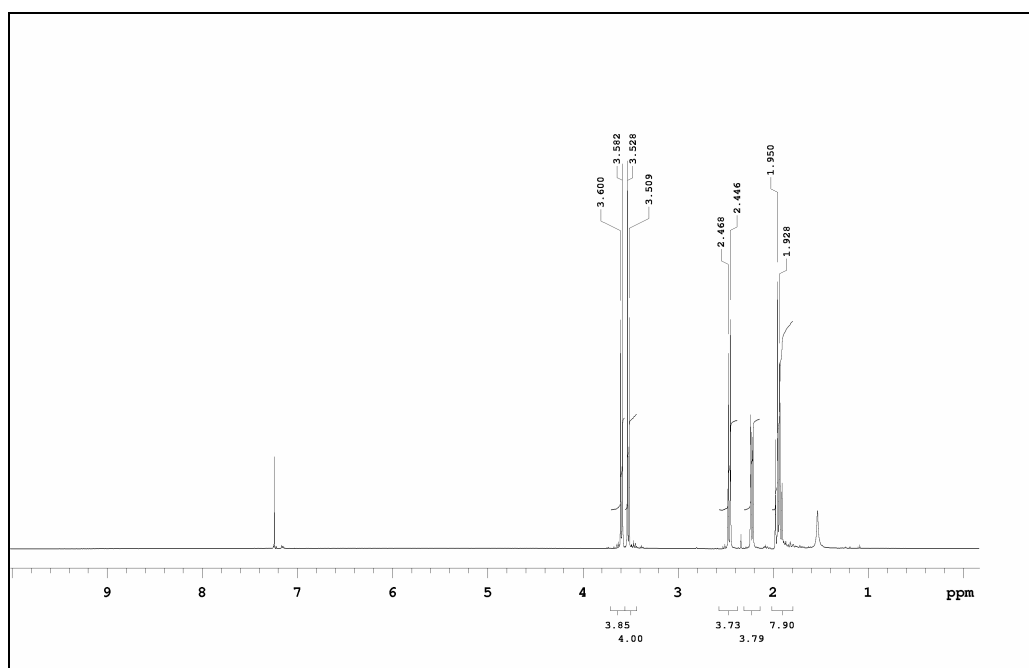
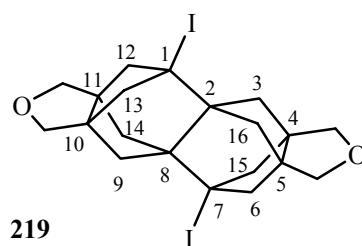
^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3)

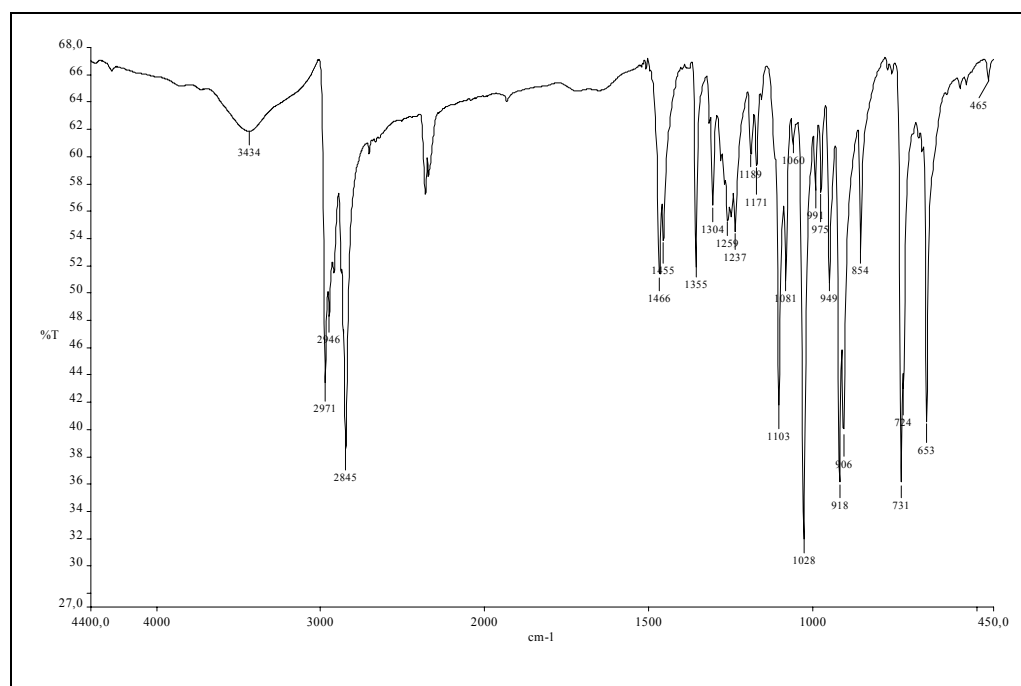
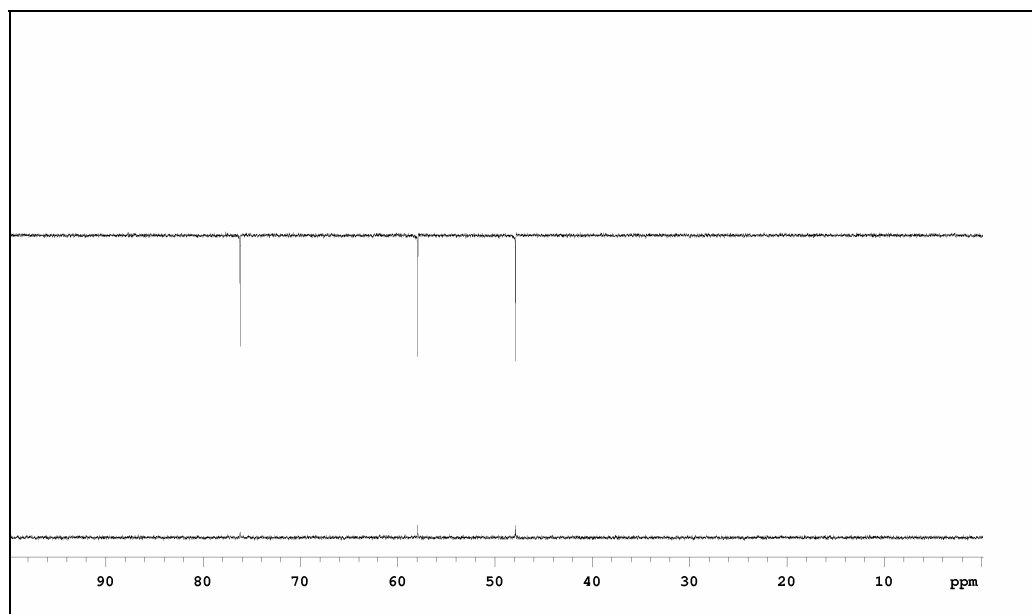
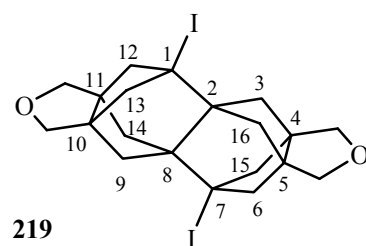


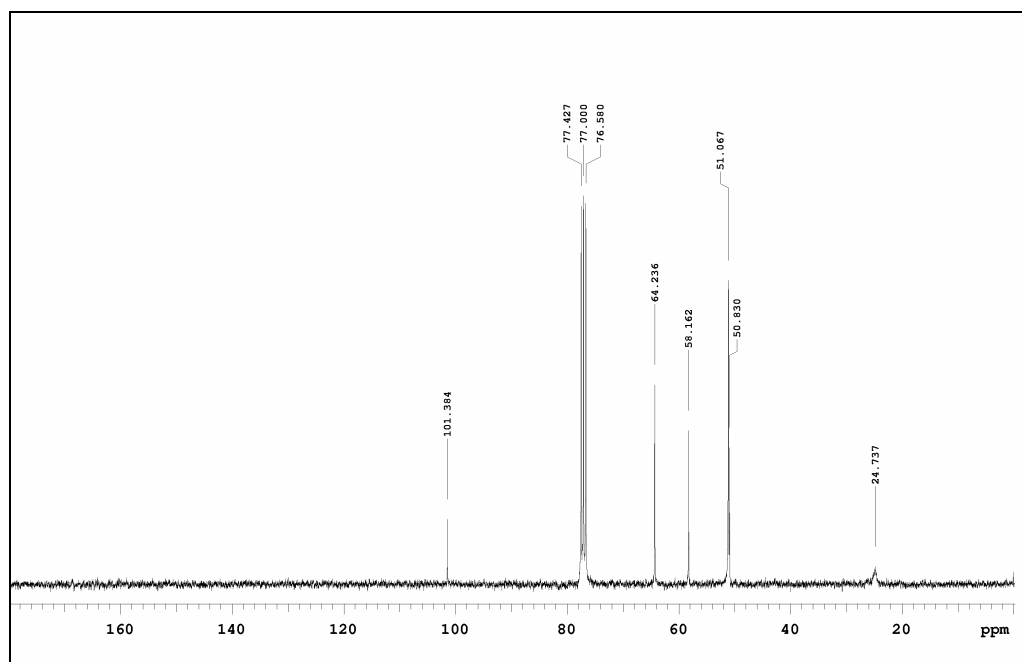
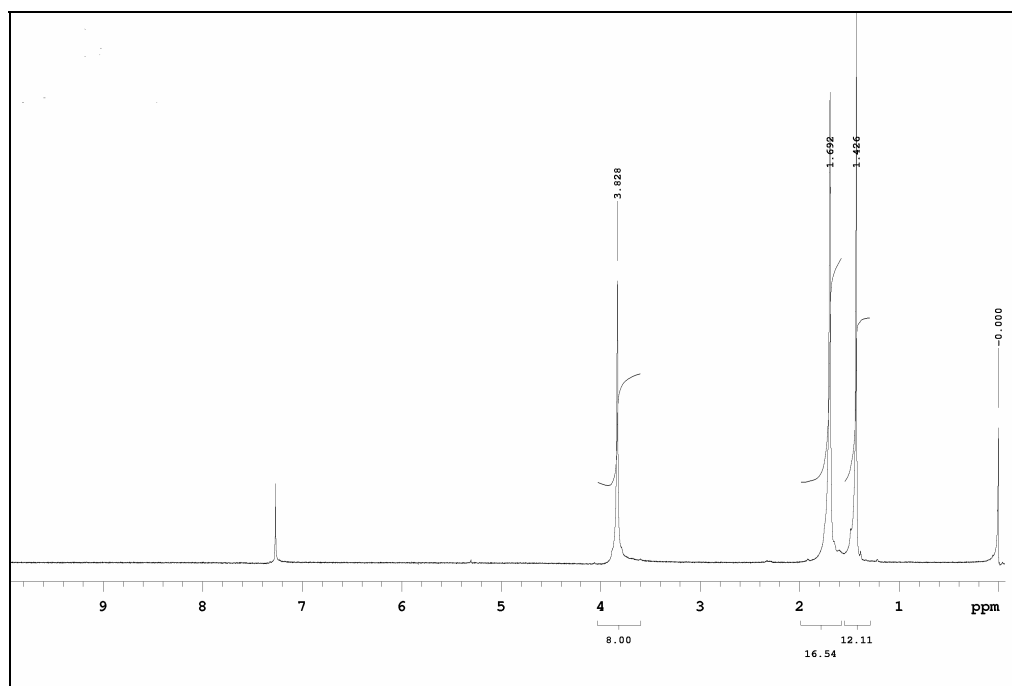
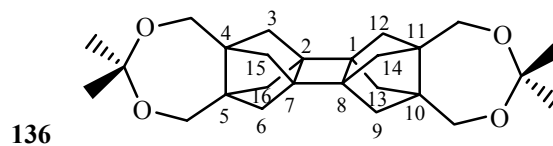
^{13}C -DEPT

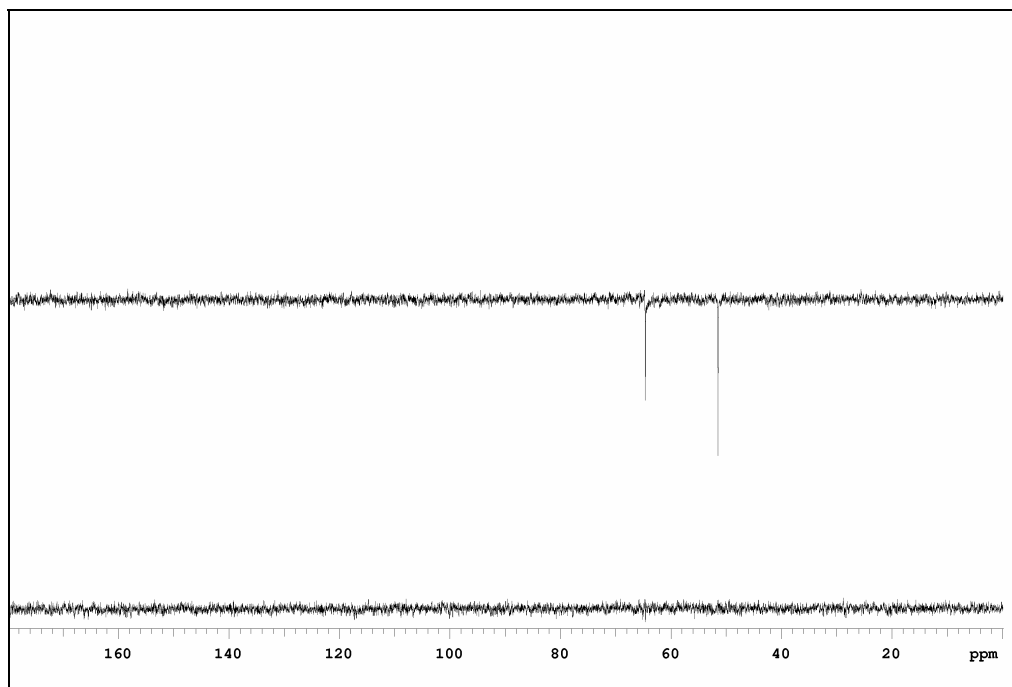
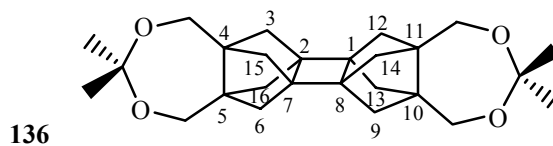


IR (KBr)

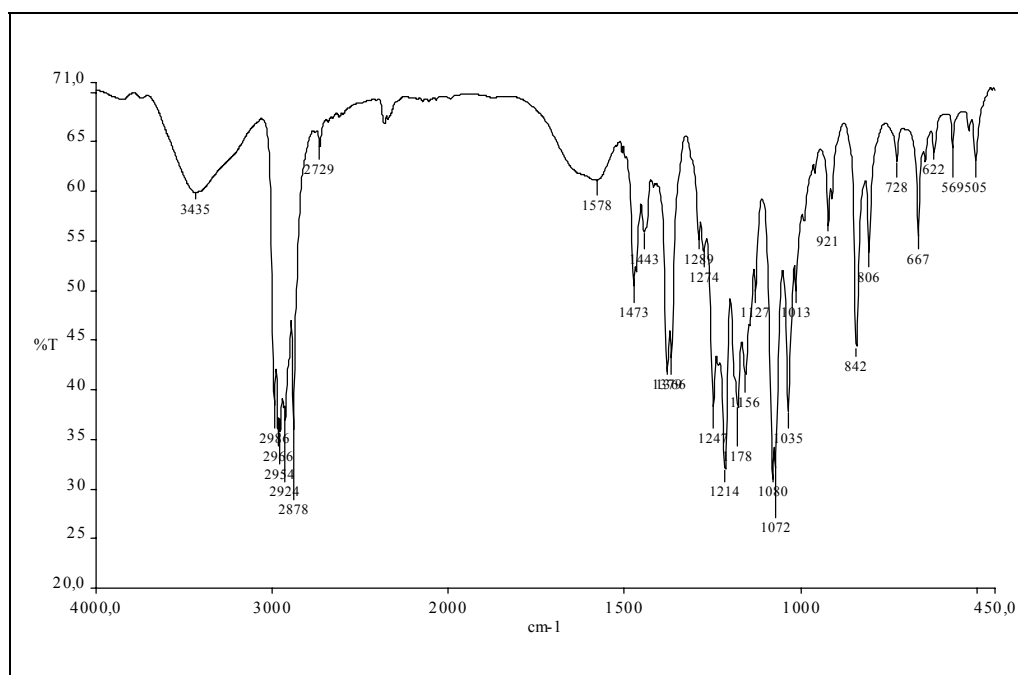






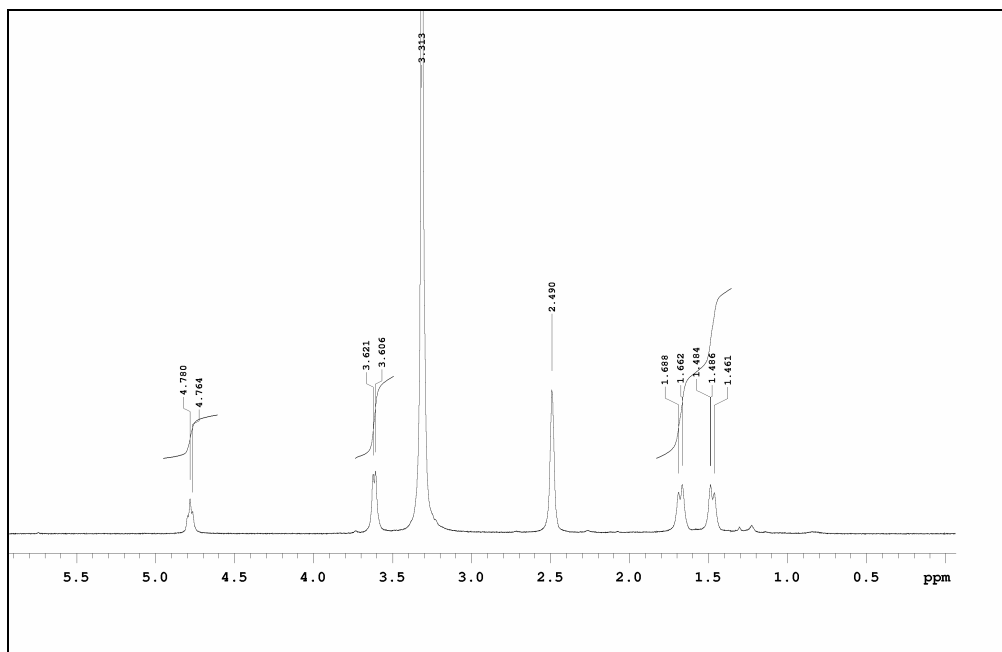
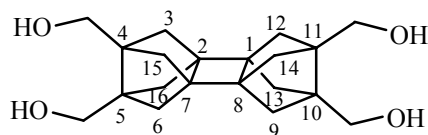
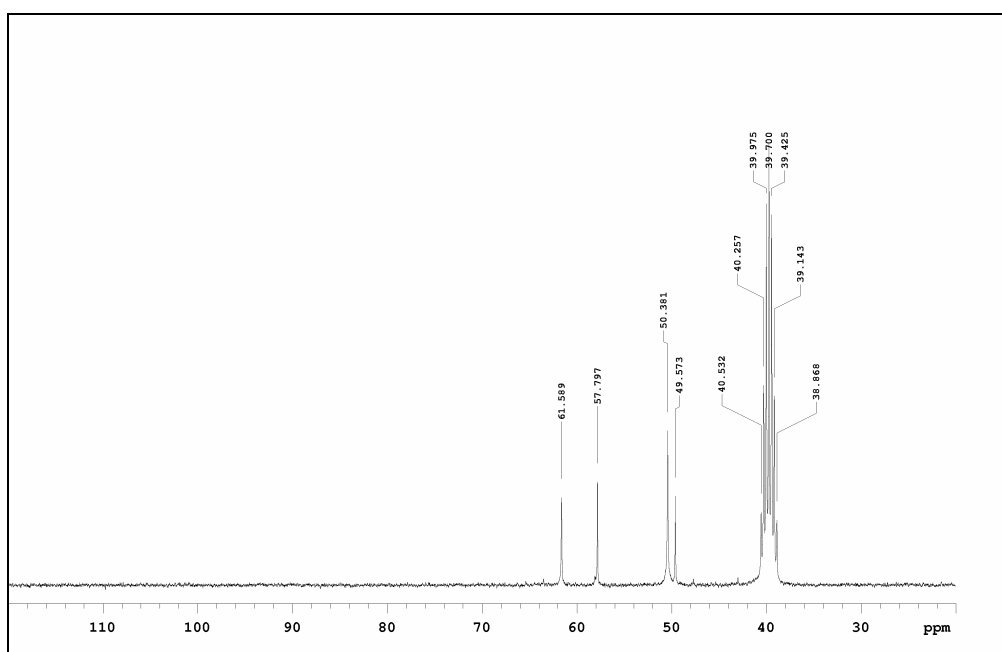


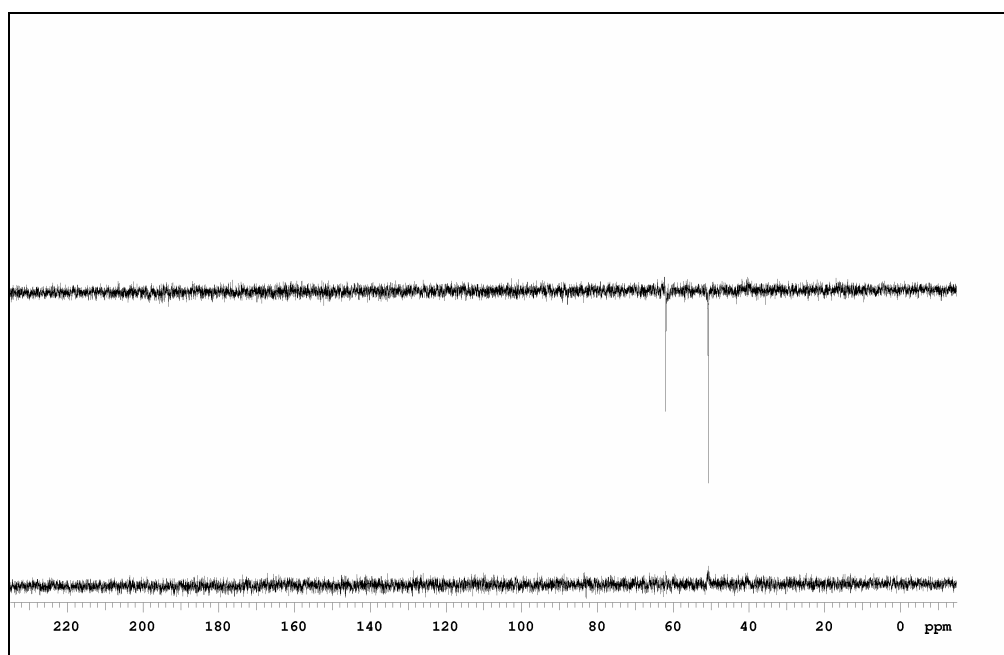
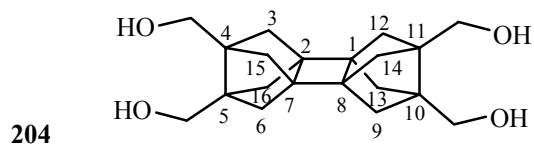
^{13}C -DEPT



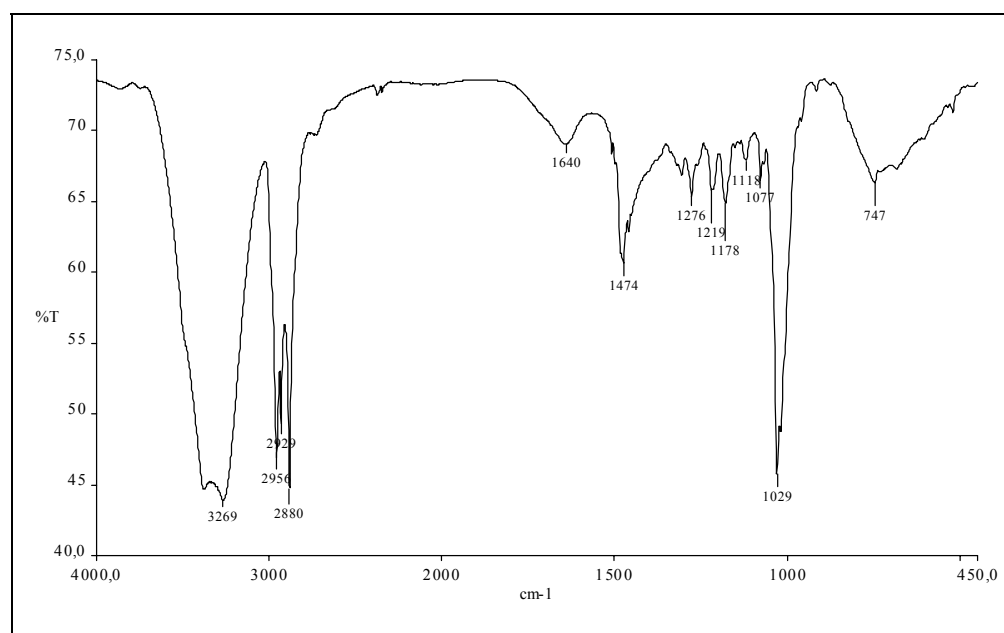
IR (KBr)

204

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆)¹³C-RMN (75.4 MHz, DMSO₆)

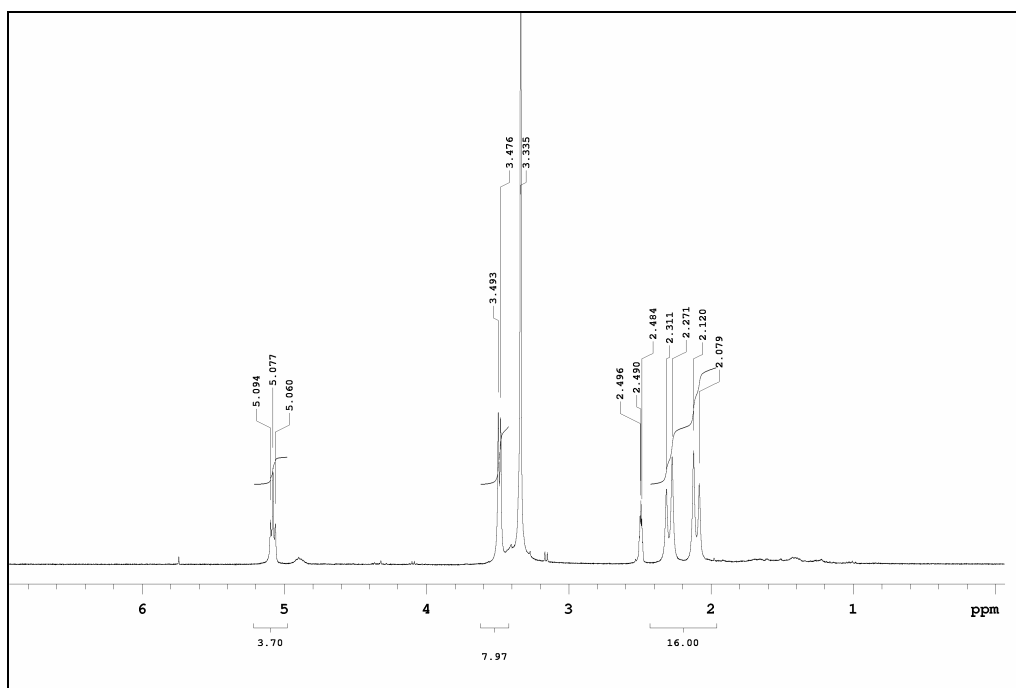
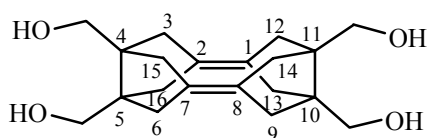
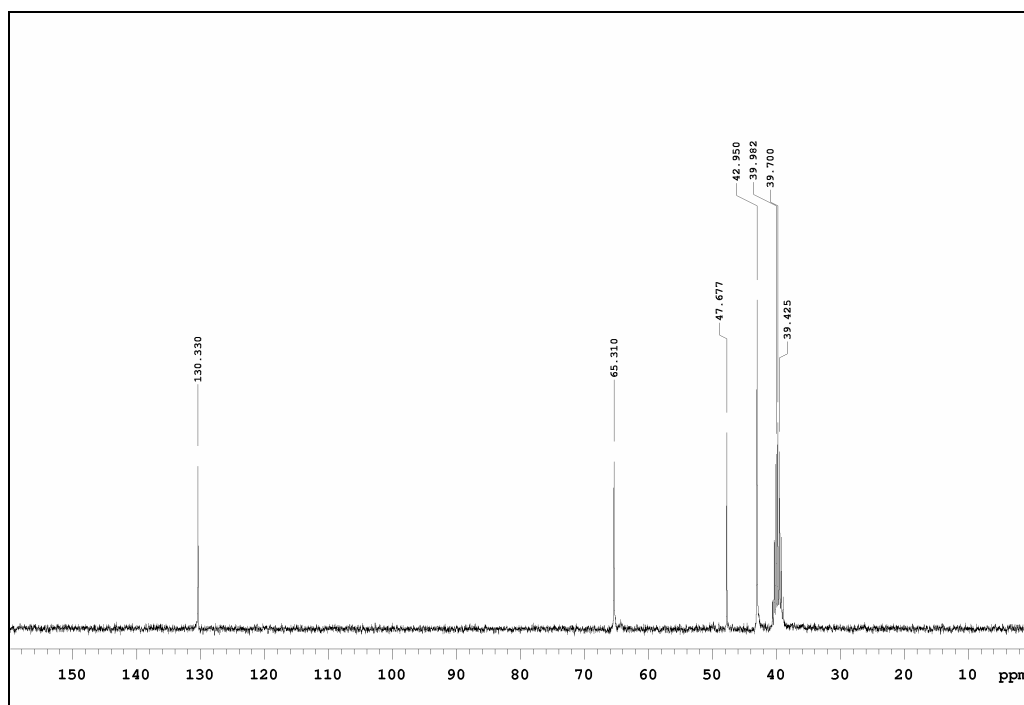


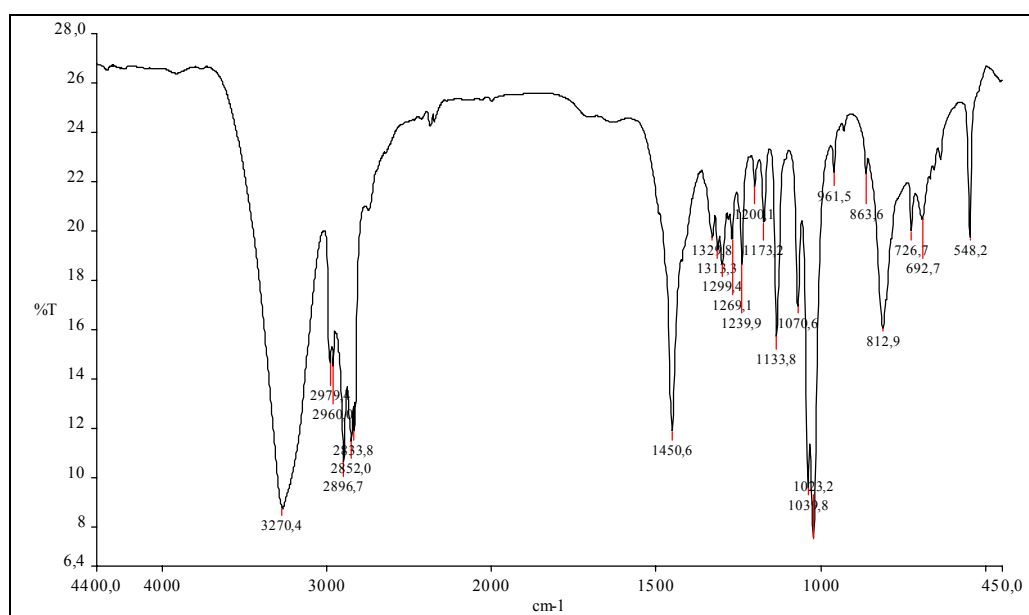
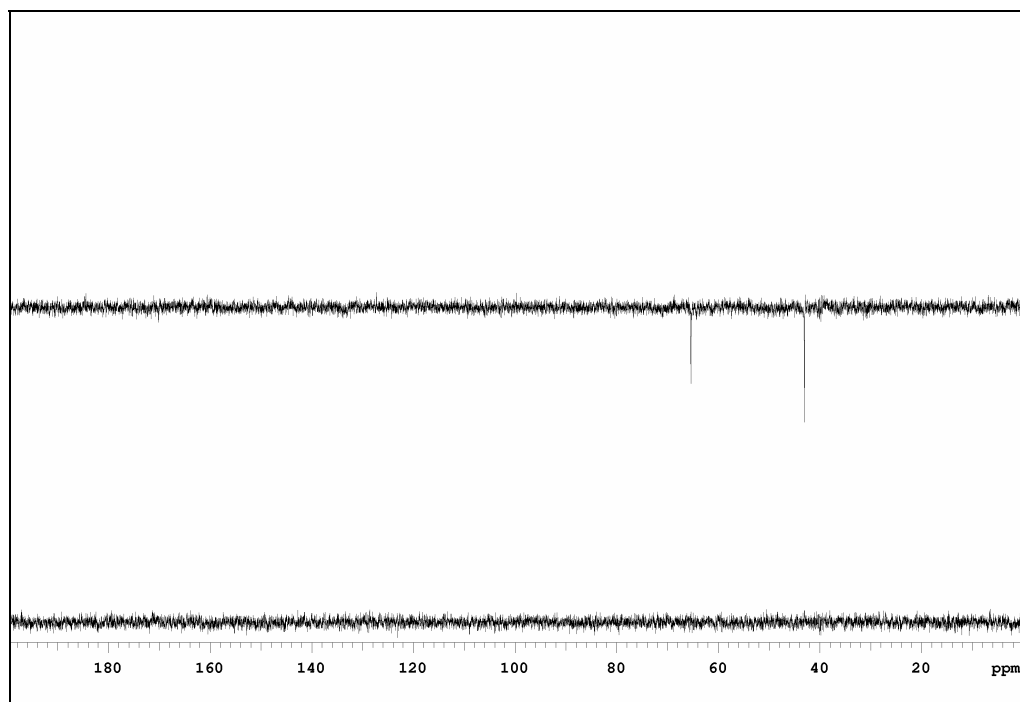
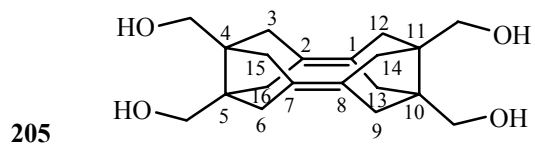
^{13}C -DEPT



IR (KBr)

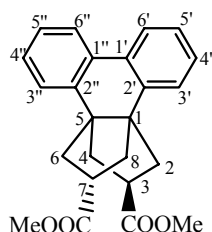
205

 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6) ^{13}C -RMN (75.4 MHz, DMSO_6)



Anexo 2.

Rayos-X de endo,endo-105

R-X de endo,endo-105.

PCHM26

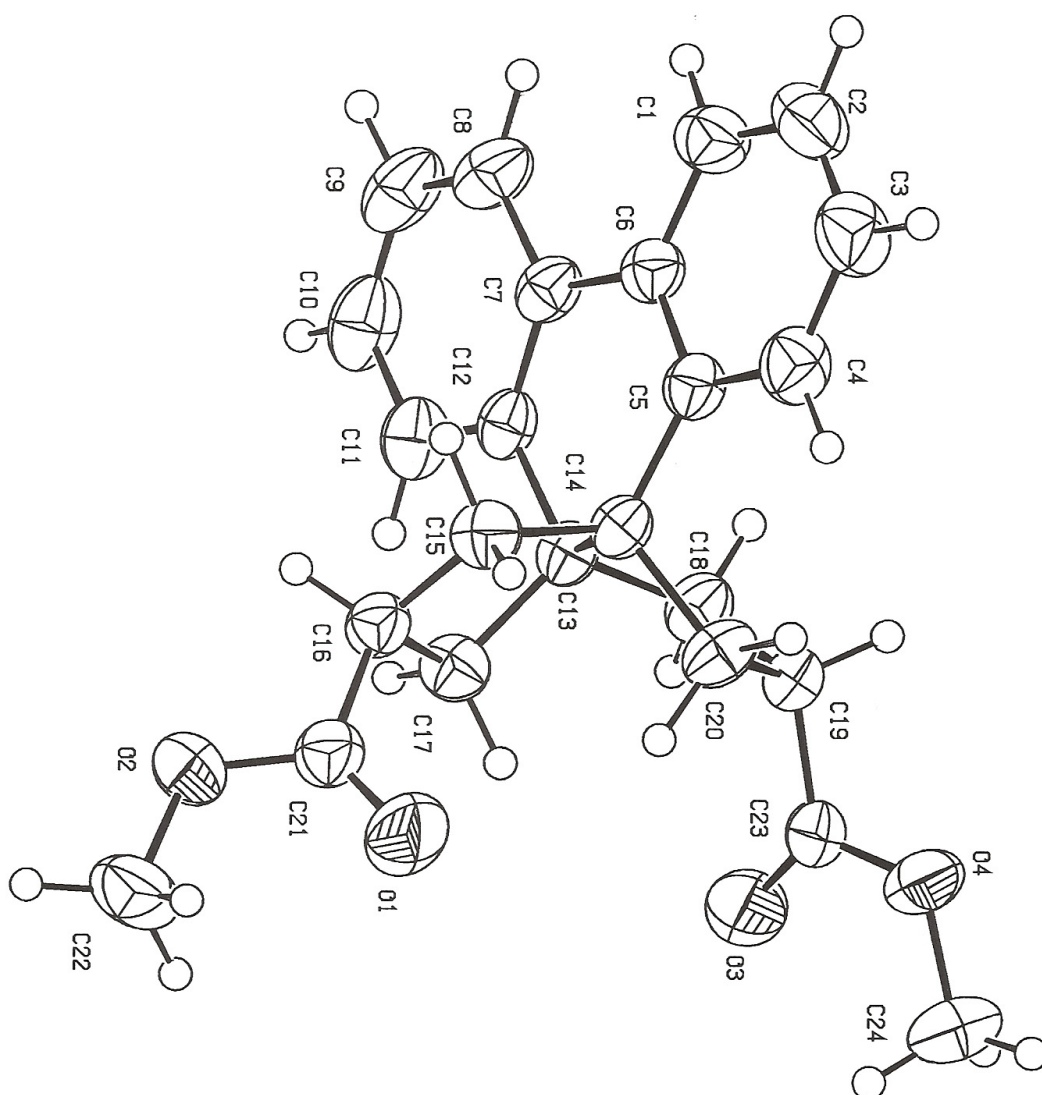
Experimental. A prismatic crystal (0.1x0.1x0.2 mm) was selected and mounted on a MNAR345 diffractometer with a image plate detector. Unit-cell parameters were determined from 10092 reflections ($3 < \theta < 31^\circ$) and refined by least-squares method. Intensities were collected with graphite monochromatized Mo K α radiation. 13970 reflections were measured in the range $2.95 \leq \theta \leq 31.61$. 5125 of which were non-equivalent by symmetry ($R_{int}(on\ I) = 0.022$). 4084 reflections were assumed as observed applying the condition $I > 2\sigma(I)$. Lorentz-polarization but no absorption corrections were made.

The structure was solved by Direct methods, using SHELXS computer program (Sheldrick, G.M., (1997), A computer program for determination of crystal structure. Univer Göttingen, Germany) and refined by full-matrix least-squares method with SHELX97 computer program (Sheldrick, G.M., (1997), A computer program for determination of crystal structure. Univer Göttingen, Germany), using 5125 reflections, (very negative intensities were not assumed). The function minimized was $\sum w ||F_o|^2 - |F_c|^2|^2$, where $w = [\sigma^2(I) + (0.0677 P)^2 + 0.4756P]^{-1}$, and $P = (|F_o|^2 + 2 |F_c|^2)/3$, f , f' and f'' were taken from International Tables of X-Ray Crystallography (International Tables of X-Ray Crystallography, (1974), Ed. Kynoch press, Vol. IV, pp 99-100 and 149). All H atoms were located from a difference synthesis and refined with an overall isotropic temperature factor. The final $R(on\ F)$ factor was 0.055, $wR(on\ |F|^2) = 0.142$ and goodness of fit = 1.075 for all observed reflections. Number of refined parameters was 349. Max. shift/esd = 0.00, Mean shift/esd = 0.00. Max. and min. peaks in final difference synthesis was 0.251 and -0.176 $e\text{\AA}^{-3}$, respectively.

autors cristal.lografics: X. Solans and M. Font-Bardia, Cristal.lografia, Mineralogia i Dipòsits Minerals, Universitat de Barcelona, Martí i Franquès s/n. 08028-Barcelona

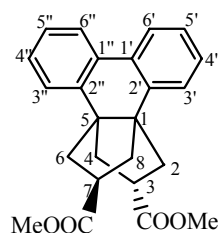
Table 1. Crystal data and structure refinement for pchm26.

Identification code	pchm26
Empirical formula	C ₂₄ H ₂₄ O ₄
Formula weight	376.43
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71069 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P2 ₁ /c
Unit cell dimensions	a = 9.3560(10) Å α = 90 °. b = 13.7910(10) Å β = 109.8580(10) °. c = 15.6330(10) Å γ = 90 °.
Volume	1897.2(3) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.318 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.089 mm ⁻¹
F(000)	800
Crystal size	0.1 x 0.1 x 0.2 mm
Theta range for data collection	2.95 to 31.61 °.
Index ranges	0<=h<=13, -19<=k<=18, -22<=l<=21
Reflections collected / unique	13970 / 5125 [R(int) = 0.0229]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5125 / 0 / 349
Goodness-of-fit on F ²	1.075
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0558, wR2 = 0.1425
R indices (all data)	R1 = 0.0723, wR2 = 0.1538
Largest diff. peak and hole	0.251 and -0.176 e.Å ⁻³



Anexo 3.

Rayos-X de exo,exo-105

R-X de *exo,exo*-105.

PCHC17a

Experimental. A prismatic crystal (0.1x0.1x0.2 mm) was selected and mounted on a Enraf-Nonius CAD4 four-circle diffractometer. Unit-cell parameters were determined from automatic centering of 25 reflections ($12 < \theta < 21^\circ$) and refined by least-squares method. Intensities were collected with graphite monochromatized Mo K α radiation, using $\omega/2\theta$ scan-technique. 2349 reflections were measured in the range $2.25 \leq \theta \leq 30.08$. 707 reflections were assumed as observed applying the condition $I > 2\sigma(I)$. Three reflections were measured every two hours as orientation and intensity control, significant intensity decay was not observed. Lorentz-polarization but no absorption corrections were made.

The structure was solved by Direct methods, using SHELXS computer program (Sheldrick, G.M., (1997), A computer program for determination of crystal structure. Univer Göttingen, Germany) and refined by full-matrix least-squares method with SHELX97 computer program (Sheldrick, G.M., (1997), A computer program for determination of crystal structure. Univer Göttingen, Germany), using 2349 reflections, (very negative intensities were not assumed). The function minimized was $\sum w ||F_o|^2 - |F_c|^2|^2$, where $w = [\sigma^2(I) + (0.1041 P)^2]^{-1}$, and $P = (|F_o|^2 + 2 |F_c|^2)/3$, f , f' and f'' were taken from International Tables of X-Ray Crystallography (International Tables of X-Ray Crystallography, (1974), Ed. Kynoch press, Vol. IV, pp 99-100 and 149). The chirality of structure was define from the Flack coefficient, which it is equal to 6(4) for the given results (Flack, H.D., (1983), Acta Cryst., A39, 876-881). All H atoms were computed and refined, using a riding model, with an isotropic temperature factor equal to 1.2 time the equivalent temperature factor of the atom which are linked. The final R(on F) factor was 0.049, $wR(on |F|^2) = 0.140$ and goodness of fit = 0.817 for all observed reflections. Number of refined parameters was 127. Max. shift/esd = 0.00, Mean shift/esd = 0.00. Max. and min. peaks in final difference synthesis was 0.169 and -0.162 eÅ⁻³, respectively.

autors cristal.lografics: X. Solans and M. Font-Bardia, Cristal.lografia, Mineralogia i Dipòsits Minerals, Universitat de Barcelona, Martí i Franquès s/n. 08028-Barcelona

Table 1. Crystal data and structure refinement for pchcl7a.

Identification code	pchcl7a
Empirical formula	C ₂₄ H ₂₄ O ₄
Formula weight	376.43
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71069 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, Fdd2
Unit cell dimensions	a = 16.161(9) Å α = 90 °. b = 17.821(16) Å β = 90 °. c = 13.764(9) Å γ = 90 °.
Volume	3964(5) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.261 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.085 mm ⁻¹
F(000)	1600
Crystal size	0.1 x 0.1 x 0.2 mm
Theta range for data collection	2.25 to 30.08 °.
Index ranges	0 ≤ h ≤ 22, 0 ≤ k ≤ 25, -19 ≤ l ≤ 15
Reflections collected / unique	2349 / 2349 [R(int) = 0.0386]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2349 / 1 / 127
Goodness-of-fit on F ²	0.817
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0495, wR2 = 0.1401
R indices (all data)	R1 = 0.1928, wR2 = 0.1986
Largest diff. peak and hole	0.169 and -0.162 e.Å ⁻³

